OPUSCOLO
A
561

L. GIUFFRÈ

LA GENESI DELLA FEBBRE

SECONDO I RECENTI STUDI

con una lettera del Prof. A. Murri

Grafiche A. Giannitrapani

:: :: PALERMO, Via Manin, 10 :: ::

1925

Estratto dagli " *Annali di Clinica Medica e di Medicina Sperimentale* „ (*N. S.*)
Anno XV — Fascicolo IV

L. GIUFFRÈ

LA GENESI DELLA FEBBRE

SECONDO I RECENTI STUDI

con una lettera del Prof. A. Murri

Grafiche A. Giannitrapani

:: :: PALERMO, Via Manin, 10 :: ::

1925

Sulla Genesi della Febbre

Lettera del Prof. A. Murri al Prof. L. Giuffrè

Il Prof. Murri, che ebbe conoscenza del presente lavoro del Prof. Giuffrè, così gli scriveva:

Carissimo Giuffrè,

Dopo letto il suo lavoro sento più che mai vivo il desiderio di ringraziarla per la grande istruzione, che me n'è venuta. Mi vergognerei di me stesso, se non sapessi che io ho trattato l'argomento più che mezzo secolo fa! Ma l'ammirazione per lei non può per questo diminuire, poichè è ben vero che in tanti anni le notizie chimiche e biologiche sono cresciute a dismisura, ma è sempre molto ammirevole un medico, che così le possiede, che tanto opportunamente sa farle valere per portar luce in un fenomeno naturale, che dev'esser nato coll'uomo, ma che pure, *in secoli di secoli*, è tuttora oscurissimo. Per lungo tempo gli uomini non se ne saranno occupati, contenti (al solito) d'una parola: *vitale*! Perchè l'uomo è più caldo o più freddo del suo ambiente? La risposta era data subito: *perchè esso vive*: *calore vitale!* Ma Lavoisier fece vedere che questo calore non è altro, che quello del carbonio e dell'ossigeno. Però la febbre restò un problema insoluto anche dopo di lui. Quando io trattai l'argomento mi sembrò, che si dovesse seguitare la via aperta da Lavoisier e, non ostante la mia entusiastica ammirazione per Claudio Bernard, non mi sembrò che i suoi *nervi caloriferi* rischiarassero molto le cose: perchè caloriferi? perchè e come? Ella, caro Giuffrè, ha molto approfondito l'analisi fi-

sico-chimica del processo febbrile: io non avevo fatto che guardarlo alla superficie. Però sostenni distinto il processo febbrile dagli ordinari congegni di riscaldamento del corpo. Non ogni animale, che ha una temperatura di 39° e di 40° febbricita. Un'ascesa alpinistica può elevare la temperatura dell'uomo di uno o di più gradi. Quando ero medico condotto in luoghi di montagna prendevo la temperatura rettale del cavallo alla partenza e all'arrivo, e vedevo che dopo l'ascesa la temperatura del cavallo era ben più alta. Però questa non era febbre per me. Che gravi traumi della porzione cervicale del midollo possano recare grandi riscaldamenti del corpo è certo: ma non è meraviglia, perchè, senza ammettere nervi caloriferi, si può pensare, che un disordine del sistema nervoso così potente, alteri profondamente gli scambi della materia e modifichi quindi la temperatura. Carlo Liebermeister mezzo secolo fa scriveva che « gli esperimenti di Murri, benchè incompleti, non di meno pel loro scopo pienamente sufficienti, *non lasciano alcun dubbio*, che dopo il taglio del midollo in parecchi casi la temperatura non è aumentata, ma diminuita ».

In questi 50 anni gli sperimentatori sono andati alla ricerca del punto del sistema nervoso, cui spetterebbe l'ufficio di elevare la temperatura, e perciò di generare la febbre. Per molto tempo si credè che nel corpo striato stesse il governo della produzione del calore: la prova era nel famoso *Stichversuch* di Aronsohn. Però la sede fu cambiata 23 volte!

Ebbene, la patologia umana ha mostrato che una febbre può anche durare mesi od anni, senza che questo centro regolatore della temperatura dimostri alterazioni istologiche, e, a rovescio, non ha mai dimostrato che quando questo centro è leso l'uomo ha la febbre. Un patologo tedesco, la cui autorità è senza contrasti, il prof. Krehl, uno dei maggiori sostenitori della *teoria nervosa* della febbre, scriveva nel '22: « der Gegensatz zwischen der Fülle von experimentellen Erfahrungen über Enstehung von Fieber durch Eingriffe am Nervensystem des Thieres und der völligen Unsicherheit primär nervösen Fiebers am Menschen, ist höchst eindrücksvoll ». Ma allora io chiederei: oh! perchè proclamare quella dottrina, non ostante un tale con-

trasto definito *höchst einducksvolle,* non accettare i concetti della Chimica biologica, ch'ella, caro Giuffrè, ha messo in rilievo tanto chiaramente? E io poi dimanderei ancora: qual'è la ragione, per cui la Scienza comanda di accogliere come un fenomeno identico quest'*antitesi impressionante al più alto grado,* tanto la febbre dell'uomo, quanto il riscaldamento degli animali in esperimento? Non sarebbe più logico pensare che, come un corpo inanimato si riscalda per una forte frizione meccanica, per una interna combustione o per una corrente elettrica che lo percorra, anche un corpo animato possa riscaldarsi per meccanismi diversi?

Aspettiamo che ci rispondano; ma prima di finire, permetta che io mi congratuli ancora vivamente con lei.

Bologna 12-X-1925.

Aff.mo collega
A. Murri

La Genesi della Febbre

secondo i recenti studi

SOMMARIO: I. Introduzione. Breve esposizione della Teoria nervosa e della Teoria chimica della febbre.

II. Esame critico di esse: Regolazione chimica e fisica, allo stato sano e patologico, della temperatura dei singoli organi, e di quella generale dell'organismo. — Modificazioni del metabolismo organico per l'azione dei microrganismi. — Influenza del sistema nervoso sulla Termo-regolazione

III. Di alcuni particolari: Meccanismo etiogenetico del brivido febbrile e del sudore ecc. — Importanza dei processi endotermici ecc.

IV. Altre considerazioni d'ordine più generale: Temperature *post mortali*. *Fenomeni termici* nelle colture batteriche.

Conclusione generale.

Parte I. — Breve esposizione della teoria nervosa e della Teoria chimica della febbre.

§ 1. — In un articolo di *volgarizzazione* intitolato: *la febbre*, gli *chocs*, l'*immunità* (pubblicato nel *Journal de Médecine de Paris* del 4 aprile 1925, e riprodotto nella *Cultura medica moderna* del 15 giugno 1925) il dott. George Drouet afferma: « che Francesi e Tedeschi sono oggi quasi di accordo nell'at- « tribuire la Febbre ad un turbamento dei centri termo-regola- « tori, i quali centri sono situati nella parte anteriore del *tuber* « *cinereum* e fanno parte del sistema nervoso vago-simpatico ». E conclude: « il meccanismo della febbre, che sinora era ri- « masto tanto oscuro, ci appare oggi semplicissimo ».

Tale meccanismo è press'a poco quello stesso, che già tanti anni addietro fu illustrato da Liebermeister, secondo il quale l'ipertermia si produce, perchè la regolazione del calore animale nella febbre si fa (per effetto d'un particolare turbamento dell'apparato nervoso *termo-regolatore*) ad un livello più o meno elevato al di sopra della norma.

Per rendere la cosa meno misteriosa di prima, e più facilmente comprensibile, il Tiffeneau, per come ne riferisce il Drou-

et, considera il funzionamento del sistema termo-regolatore precisamente come quello d'un termostato da stufa. « Si sa in-« fatti, egli dice, che per es. nel termostato a gaz, l'elevazione « della Temperatura nelle vicinanze di esso, ha per effetto di « dilatare il liquido interno e di diminuire quindi l'arrivo del « combustibile gassoso; e che inversamente l'abbassamento del-« la Temperatura retrae il liquido ed aumenta l'afflusso del gaz. « Una volta l'apparecchio regolato per il passaggio d'una quan-« tità conveniente di gaz, la temperatura si mantiene costante ». E continua: « Noi possiamo supporre che la vite regolatrice di « questo termostato è munita di un dispositivo congegnato in mo-« do, che quando si fa muovere questa vite allo scopo di immet-« tere una maggiore quantità di combustibile, essa è ricondotta « ulteriormente al suo stato normale. E' dunque solamente sino « a quando la vite di regolazione sarà mantenuta in una posi-« zione anormale, che la temperatura si manterrà più elevata ». Qui giova notare, che questo meccanismo è ideato molto ingegnosamente, meglio di altri, per es. di quello di Grafe, secondo il quale il sistema nervoso termo-regolatore agirebbe come la vite di una comune lampada a petrolio, ecc.

Torniamo al Tiffeneau (sempre secondo il Drouet). Venendo dopo quel paragone all'organismo animale, al caso della febbre, così continua:

« Per quanto concerne l'ascensione termica, si sa che, quan-« do il centro termo-regolatore, sottomesso all'influenza delle tos-« sine, si è regolato per un rendimento più elevato, la massa « sanguigna che è alla temperatura normale, produce su questo « centro una *sensazione di freddo,* e provoca tosto dei fenomeni « di vaso-costrizione, ma sopratutto un *aumento brusco delle* « *combustioni,* risultante sia da un aumento di tono dei muscoli, « che da contrazioni più o meno forti (*brivido*). Inversamente « alla fine del periodo febbrile, quando le tossine sono state « eliminate, il centro ritorna al suo tasso di regolazione normale, « mentre ancora la massa sanguigna e gli organi sono ad una « temperatura elevata. Il centro prova quindi una *sensazione* « *di caldo,* che si traduce in una sudorazione abbondante, don-« de dispersione di calore ».

§ 2. — Semplice e sopratutto chiaro, non è vero? Sì certamente; ma ad una condizione e cioè, che, come ci è perfettamente nota la Temperatura del Termostato da stufa, e dell'ambiente esterno, e la sorgente calorifica che lo riscalda, ed il modo dell'aumento e della diminuzione del calore, che per essa si produce, ci sia ugualmente nota quella che riscalda questo altro termostato che è nell'organismo umano, tanto nello stato sano, quanto in quello patologico (*febbrile*), ed il modo dell'aumento e della diminuzione della temperatura, e cioè della *produzione* e del *disperdimento* del calore di esso.

Su tali punti fondamentali il Drouet non ci dice nulla; laonde può anche ritenersi, che secondo lui essi non abbisognano di alcuna dimostrazione. Ora siccome per altri studi siamo condotti ad una conclusione ben diversa, così potrà essere utile, in un argomento di tanta importanza, esporre le ragioni del dissenso.

Per rendere tale esposizione più semplice e chiara, passo sopra a tutte le questioni d'ordine secondario; e comincio dall'esame delle tre proposizioni fondamentali di questa come delle altre *teorie nervose* della febbre. Ciò sono: 1° I fattori della temperatura organica (dai quali dipende l'altezza di essa) sono due, tanto nel sano che nel febbricitante: la *produzione* ed il *disperdimento* del calore. 2° Tali fattori, nell'uno e nell'altro, funzionano in maniera identica per la *qualità*, e differente solo per la *quantità;* e 3° stanno alla dipendenza di uno speciale centro nervoso, termo-regolatore.

Dunque, secondo la prima e la seconda proposizione, la produzione del calore, così come nel termostato da stufa dipende dalla combustione del gaz, nell'organismo vivente dipende identicamente dalle *combustioni organiche,* ossia dalle trasformazioni, che la materia vi compie nel suo ciclo metabolico (*combustioni,* che nel febbricitante sarebbero più particolarmente attive, come abbiamo inteso, per le *contrazioni muscolari*).

Ora se cerchiamo di esaminare questo processo più davvicino, non ci appare più così semplice, come farebbe supporre quella similitudine col termostato.

Prima di tutto non è superfluo notare che la produzione del calore animale non è dovuta solo a *combustioni*, e cioè ad ossidazioni organiche, ma, anche (per quanto in quantità molto minore) ad altre reazioni chimiche ugualmente *esotermiche* (idratazioni, sdoppiamenti), che si compiono pure nella fase catabolica. E poi, a parte di ciò, è da notare che esse hanno luogo, non solo per effetto delle contrazioni dei muscoli (particolarmente attive nell'individuo sano, e ben poco nel febbricitante), e delle altre funzioni *specifiche* (del sistema glandolare, del nervoso, ecc.), ma anche di quella fondamentale e comune a tutti gli organi, della *nutrizione*. Ed infine è da tenere presente (secondo la teoria chimica), che se nella fase catabolica si compiono tutte quelle reazioni ad effetto termico positivo, e cioè con sviluppo di calore, correlativamente in quella anabolica (e ciò non trova riscontro nella similitudine col termostato) altre se ne compiono (per la sintesi organica, particolarmente attiva nel sano e ben poco nel febbricitante) ad effetto termico negativo (riduzioni, disidratazioni) e cioè con assorbimento di calore. E quindi nel fare il calcolo di tutta la quantità di calore, che si sprigiona nel corpo per effetto del metabolismo organico, bisogna tener conto non solo di quello che si produce per l'attività catabolica (la sola tenuta presente dai seguaci della Teoria nervosa della Febbre), ma anche di quest'altra che viene assorbita o si rende latente per l'attività anabolica; e *sottrarla* quindi da quella.

Certamente allo *stato sano,* nelle ordinarie condizioni di vita, si può fare a meno di tale sottrazione, e ritenere, come comunemente si fa, che quella seconda quantità corrisponde esattamente alla prima; e ciò perchè in tali condizioni l'attività catabolica (con le sue reazioni esotermiche) prevale in una misura *che si mantiene press'a poco costante,* su quella anabolica (e rispettive reazioni endotermiche). Però in altre condizioni, pure allo stato normale, come per es., nel caso dell'adattamento all'ambiente eccessivamente caldo, ed in particolar modo nel periodo della crescenza, durante il primo sviluppo del nuovo essere vivente, i processi anabolici acquistano tale intensità (vedi oltre P. II. Cap. III, § 7), che il loro effetto termico negativo aumenta, sino ad avvicinarsi più o meno a quello positivo dei

processi catabolici. E quindi questo dell'*assorbimento di calore*, che ne è la conseguenza, rappresenta un fattore, che non può più trascurarsi, se vogliamo avere la spiegazione esatta dell'altezza della temperatura organica, ed anzi eventualmente acquista la stessa importanza o quasi degli altri due (*produzione* propriamente detta, e *dispersione* di calore), i soli, dai quali, secondo la teoria nervosa, essa dipende.

In conclusione, anche a voler considerare, quale comunemente s'intende, questo primo fattore della Temperatura organica, *produzione di calore*, siamo necessariamente obbligati ad ammettere, che esso allo stato sano si trova in rapporto con tutto il complesso delle reazioni chimiche proprie del metabolismo organico, e cioè non solamente con le *combustioni*, e con gli altri processi disintegrativi propri della fase catabolica, ma anche coi processi *sintetici*, propri di quella anabolica, e più precisamente *con la prevalenza dell'effetto termico positivo di quelli sul negativo di questi*.

Dal che è strettamente logico dedurre, che se si verificano, come in tanti stati morbosi, delle alterazioni del ricambio, capaci di fare aumentare (o diminuire) tale differenza, deve correlativamente aumentare (o diminuire) l'effetto termico finale, la *produzione del calore*, e, restando immutato o quasi l'altro fattore della dispersione, aversene la *ipertermia* (ed eventualmente l'*ipotermia*). Questo è precisamente il caso delle infezioni febbrili, nelle quali, come dimostreremo fra poco (nella P. II. Cap. I. § 2, ecc.) tali alterazioni (*qualitative* più che *quantitative*) sono provocate direttamente dagli stessi batteri, colle molteplici azioni, amilo-proteo-lipolitiche, che esercitano sul substrato organico.

Pertanto, venendo ora alla influenza del sistema nervoso, se può ammettersi, che allo stato sano la intensità del metabolismo organico, e quindi la prevalenza degli atti catabolici sugli anabolici, dipenda da speciali nervi trofici (oltrechè, come vedremo nella P. II. Cap. I. § 3, 8, e al Cap. III. § 9 - 13), dai motori, e dai secretori), ciò non può ammettersi nel caso delle infezioni febbrili, e cioè che tali nervi influiscano sulle alterazioni indotte dalla vita batterica.

§ 3. — L'altro fattore della temperatura animale, la *dispersione del calore* (*termolisi*), cioè dispersione di quella quantità che nell'individuo sano e nel febbricitante si sviluppa per quella prevalenza delle normali, e rispettivamente anormali, reazioni esotermiche sulle endotermiche, funziona, secondo la Teoria chimica, egualmente nell'uno e nell'altro, per quegli stessi congegni fisici ecbolici, quali si ammettono secondo la teoria nervosa, e cioè principalmente per irradiazione ed evaporazione cutanea e per evaporazione polmonare. E si ammette pure che essi, e cioè i rispettivi atti fisiologici, si compiono con maggiore o minore intensità, a secondo che i comuni nervi e centri vasomotori (che regolano l'afflusso del sangue alla cute), i secretori (che regolano la secrezione del sudore), ed i respiratori (che regolano la frequenza ed intensità degli atti del respiro) sono più o meno eccitati. Però mentre per noi l'eccitazione di tali centri nel sano è provocata direttamente dalla impressione di caldo o di freddo che agisce alla periferia, o dalle tossine della fatica e simili, e nel febbricitante dalle tossine batteriche; invece per gli altri, tanto nel sano che nel febbricitante, essa è provocata non direttamente, ma, come abbiamo inteso, per l'intermedio di uno speciale centro termo-regolatore.

Fermiamoci per ora a queste generalità; dei principali particolari ci occuperemo più oltre.

Parte II. — Esame critico delle due teorie (nervosa e chimica).

Cap. I. — *Regolazione chimica e fisica, nello stato sano e patologico, della Temperatura propria dei singoli organi* (compreso il sangue).

§ 1. — Questa in breve l'esposizione dei capisaldi delle due teorie, che si sono sempre messe avanti per spiegarci la genesi della febbre (o più precisamente della ipertermia, che ne è la caratteristica principale), la *nervosa* e la *chimica,* quali sono state ora per i recenti studi nuovamente formulate.

Procediamo ora all'*esame critico* dell'una e dell'altra, ossia dei fatti principali e dei principi su cui esse si fondano, per dedurne quale valore compete alle spiegazioni, che esse ci dànno dei tanti problemi riferibili alla *genesi della febbre.*

Perchè un tale esame riesca il più chiaro e completo, giòva iniziarlo con lo studio del modo, come si compie nei *singoli organi*, allo stato sano e patologico, la regolazione della temperatura loro propria, e come si modifica sotto l'azione del sistema nervoso. Così ci riuscirà più agevole procedere poi all'esame di tali problemi per riguardo a tutta l'economia, al generale dell'organismo.

§ 2. — Tra tutti gli organi sono i muscoli quelli, che hanno la maggiore importanza per lo studio del calore animale. (di cui producono, secondo alcuni quasi i 3/4); e quindi conviene cominciare da essi il nostro esame, Com'è noto, la loro massa rappresenta il 40 % di quella totale del corpo, ed anche più, se, escludendo le ossa, ecc., si tiene conto solamente degli organi a metabolismo attivo. Però quell'importanza compete più che alla loro attività metabolica in rapporto con la comune funzione nutritiva (*metabolismo di riposo, ricambio proteico*), a quella in rapporto con la funzione *specifica*, contrattile (*ricambio dello zucchero*). Vero si è per altro che nel lavoro eccessivo si modifica anche il ricambio proteico. Fu specialmente lo Chauveau che ebbe a richiamare l'attenzione sulla scomposizione del glicogene, come il fatto chimico fondamentale della contrazione muscolare. Secondo lui l'energia chimica, contenuta nel *potenziale* glicogene, si trasforma prima di tutto in *energia meccanica* (contrazione) e successivamente in *energia termica*, in calore.

Gli studî ulteriori (e particolarmente di Nernst, Bayliss, ed altri) dimostrarono che in una prima fase (di *tensione* o *contrazione*) si ha trasformazione del glucosio e glicogene in acido lattico con debole effetto termico positivo; ed il lavoro meccanico della contrazione è dovuto non a trasformazione diretta dell'energia chimica, ma a liberazione (determinata dall'acido lattico e probabilmente dai suoi idrogenioni) di *energia di superficie*, energia latente in un sistema colloidale delle miofibrille. In una seconda fase, di *rilasciamento*, o di *reintegrazione*, l'acido lattico viene ossidato, sino alla formazione di H_2O, CO_2, con intenso sviluppo di calore; ed il sistema colloidale viene ricaricato. (Secondo Meyerhof ed altri, l'acido lattico viene

risentitizzato in glucosio; secondo Embden ed altri bisogna pure tener conto della formazione di acido fosforico, che va di pari passo con quella dell'acido lattico, ecc. Si noti pure che il glucosio può derivare da trasformazione dei grassi).

Come si vede, questi recenti studi di fisica chimica, hanno viemmeglio confermato, precisandone i particolari (per quanto alcuni ancora dubbi), che il glucosio (glicogene) si deve considerare sempre come il combustibile muscolare, in quanto in ultima analisi alla fine della contrazione si trova totalmente bruciato.

Intanto nel muscolo, che si contrae nelle condizioni normali, non si manifesta alcun apprezzabile riscaldamento; e se ricerchiamo il perchè di tale isotermia, troviamo, che essa dipende: 1°. dal fatto che se alla degradazione del glicogene e glucosio in acido lattico ed alla ossidazione di questo, corrisponde lo sviluppo d'una data quantità di calore, alla loro reintegrazione deve corrispondere l'assorbimento d'un'altra quantità, per quanto piccola, di calore; e 2° dal fatto che la corrente del sangue, il quale affluisce nel muscolo tanto più copiosamente quanto più esso lavora, sottrae un'altra quantità di calore; (per cui tiene la temperatura di esso al medesimo livello, che delle altre parti dell'organismo).

Questo nel sano. Nel febbricitante, nel caso della infezione *tetanica,* caratterizzata da forti e ripetute contrazioni spastiche dei muscoli, si è potuto osservare (da Becquerel, Brequet, Helmholtz e tanti altri), che la temperatura del muscolo si eleva di uno o pochi decimi di grado, e quindi si potrebbe supporre che quei congegni di regolazione chimica e fisica funzionano in maniera solo *quantitativamente* differente (per quanto in piccola misura) che nella norma. Però altri fatti c'inducono a ritenere che la differenza sia pure e forse principalmente *qualitativa.* Prima di tutto questo, che il bacillo di Nicolajer, come è capace di scomporre il glucosio contenuto nelle comuni colture (in brodo e agar glucosato), e a dare in esse luogo (cfr. al Cap. IV § 3.) allo sviluppo d'una certa quantità di calore (determinata con misure calorimetriche da Simoncini e Pennacchio della mia Scuola), così è ugualmente capace di scomporre sino alla forma-

zione di H_2O, e CO_2, il glucosio (e glicogene) che trova nel sangue e nei muscoli, e dare quindi luogo allo stesso sviluppo di calore.

Di più fu notato già da Heidenhain ed Hörner, che in alcuni febbricitanti i muscoli, pur essendo in assoluto riposo, si trovano più caldi del sangue che vi affluisce; e ciò non può certamente attribuirsi ad alcun consumo di glucosio che avvenga, come nel sano, per effetto della contrazione di essi.

Altre osservazioni poi hanno da un pezzo dimostrato, che nel febbricitante in genere diminuisce la quantità del glucosio (e glicogene) accumulato nel fegato e nei muscoli; ed esse furono confermate anche sperimentalmente da Colla e da May. Pertanto è plausibile ammettere che in tali casi si tratti di infezione da batteri, diciamo, *glicolitici,* capaci cioè di scomporre, al pari del bacillo di Nicolajer, il glucosio (e glicogene). Spiegazione questa, avvalorata anche dalle numerose osservazioni cliniche (e sperimentali), che nei diabetici, per il sopravvenire di una pulmonite, influenza, angina o altra infezione acuta intercorrente, si ha la diminuzione più o meno notevole della iperglicemia e della glicosuria.

E qui cade in acconcio notare, che già fu trovata da Bèchamp, Rajewscki ed altri una vera analogia e quasi identità nelle trasformazioni degli idrati di carbonio (glucosio) provocate sia dalla fibro-cellula muscolare nell'atto della sua contrazione, sia da alcune cellule batteriche per la loro attività vitale (formazione di anidride carbonica, alcool ecc.).

Lo stesso che per le contrazioni muscolari del Tetano, dovremmo ripetere per quelle proprie del brivido di freddo *febbrile* (tenuto in speciale considerazione dalla Teoria nervosa), ma di esse crediamo più opportuno occuparci più oltre (al Cap. III, § 1.).

In conclusione, se analizziamo il modo come si comporta la temperatura propria del muscolo, troviamo che allo stato normale essa dipende: 1° dalla quantità di calore che si sviluppa per la sua funzione nutritiva e più per quella specifica; 2° dalla quantità che si disperde per la circolazione del sangue. La prima ci è data dal metabolismo delle proteine (poco attivo du-

rante il riposo ed il lavoro medio dei muscoli, e molto durante il lavoro eccessivo); e più dal metabolismo del glucosio (particolarmente attivo durante il lavoro). Precisando di più, essa ci è data dal prevalere dei processi esotermici (e cioè, diciamo, dall'*esotermia*) su quelli endotermici (o sull'*endotermia*). Quindi in ultime analisi la temperatura del muscolo nell'individuo sano dipende dal rapporto tra questi due fattori, *esotermia* ed *endotermia*, e quell'altro, che possiamo dire *lisotermia*.

Invece nel febbricitante, mentre quest'ultimo fattore resta invariato o quasi, ed eventualmente più o meno *diminuito*, quando cioè la temperatura del sangue supera quella del muscolo, i primi due sono ben differenti che nel sano; perchè il glucosio in esso, per lo meno in molte febbri da infezione (compresa quella *tetanica*) è scomposto, come abbiamo detto, non dall'azione della fibro-cellula muscolare (come nel sano), ma di quella batterica, e la produzione di calore, che ne è l'effetto, è press'a poco uguale nell'un caso e nell'altro. E così nel febbricitante vengono più o meno a mancare anche i succennati processi di reintegrazione col loro effetto termico negativo.

§ 3. — Dopo di ciò venendo all'influenza del sistema nervoso sulla temperatura del muscolo, è evidente che essa nel *sano*, quanto allo sviluppo di calore, può esercitarsi, per rapporto alla piccola quantità dovuta alla comune funzione nutritiva, per mezzo dei nervi trofici ossia del simpatico, che innerva pure le fibre muscolari, e per rapporto alla maggiore quantità dovuta alla funzione specifica, solo per mezzo dei comuni nervi e centri motori, che determinano la contrazione e con essa la scomposizione del glucosio e glicogene. Quanto poi alla dispersione non interviene affatto, o, caso mai, per mezzo del simpatico ossia dei comuni nervi e centri vaso-motori, che regolano la circolazione del sangue nel muscolo stesso. Invece nel *febbricitante* non interviene affatto per lo sviluppo di calore, che è dovuto all'azione batterica; e per la dispersione (riferendoci sempre alla temperatura propria del muscolo) interviene solo eventualmente, per mezzo dei comuni nervi vaso-motori.

§ 4. — Queste le conclusioni, a cui siamo pervenuti per l'esame dei fattori della temperatura propria del muscolo per

rapporto al metabolismo del glucosio e glicogene, legato alla funzione *specifica* di esso, ed anche per quello delle proteine (sebbene ci siamo limitati ad un semplice accenno), legato alla funzione *fondamentale della nutrizione*, propria del muscolo stesso, come di tutti gli altri organi e tessuti.

Alle stesse conclusioni perverremmo pure, se potessimo ripetere lo stesso esame per tutti gli altri organi, sia per rapporto al compimento della rispettiva funzione specifica, che di quella comune nutritiva, e cioè ripetere lo stesso esame per la termogenesi (e relativa termo-regolazione), corrispondente al consumo di idrati di carbonio, proteine e grassi, che si fa per l'attività specifica delle glandole (specialmente del fegato), per quella del sistema nervoso, e degli organi differenziati, e per quella nutritiva comune a tutti. « Il problema posato e risoluto per i muscoli (possiamo ripetere anche a questo proposito col Laulanié) è lo stesso di quello che si posa a proposito di tutti i tessuti. Il lavoro esterno degli elementi anatomici, in qualunque maniera si compia, ha sempre la stessa origine e la stessa fine che l'energia muscolare; esso fissa temporaneamente tutto il potenziale chimico per restituirlo integralmente in una somma equivalente di energia calorica ».

E così, come riferendoci alla funzione contrattile del muscolo abbiamo trovato, che lo sviluppo di calore (per la differenza tra produzione ed assorbimento) è subordinato al consumo ed all'accumulo delle riserve di glicogene, ossia all'attività catabolica ed a quella anabolica della fibro-cellula muscolare, nella stessa maniera troveremmo che lo sviluppo di calore, che si ha per l'attività specifica delle glandole (e particolarmente del fegato), del sistema nervoso e degli altri organi e tessuti differenziati (compreso il sangue), è subordinato al consumo ed accumulo delle rispettive riserve alimentari, diciamole pure *specifiche*. E similmente che lo sviluppo di calore, che si ha per l'attività nutritiva o trofica comune a tutti gli organi e tessuti, è subordinato all'attività catabolica di tutti gli elementi anatomici del nostro organismo, alle infinite trasformazioni delle tante sostanze (principalmente proteiche) che in essi vengono elaborate per l'incessante ed assiduo moto della materia.

Il sistema nervoso influisce moltissimo nel regolare tale moto e per conseguenza la produzione di calore che ne è l'effetto; però agisce non per mezzo di speciali nervi *termici* ma, come abbiamo detto, per mezzo dei comuni nervi trofici, motori, secretori, ecc. E di ciò abbiamo la controprova, aggiungo ora, nelle note esperienze, con cui mediante l'eccitazione elettrica del nervo di un muscolo, anche distaccato dall'animale, si provoca la contrazione di esso e relativo sviluppo di calore (Heidenhain e molti altri); e mediante l'eccitazione della corda del timpano si provoca l'aumento della secrezione della saliva e della temperatura di essa (Ludwig ed a.).

§ 5. — Questo stesso che per i diversi organi e tessuti, vale anche per il sangue, cioè per i globuli rossi e per quelli bianchi. Quanto ai primi oltre agli scambi nutritivi, che in essi si compiono ugualmente che nelle altre cellule organiche, è da considerare la quantità di calore, che si sviluppa per l'assorbimento dell' O_2 (senza formazione di CO_2) e quello che viceversa si rende latente nell'atto che esso viene ceduto ai tessuti. Quella prima quantità fu calcolata dal Berthelot a circa la settima parte di tutto il calore che si sviluppa nell'economia animale: « gli altri sei settimi si svilupperebbero, egli dice, in seno dei « diversi organi dell'economia, per le reazioni propriamente « dette, di ossidazione e di idratazione ». Quanto ai globuli bianchi basti accennare, oltre che alla comune funzione nutritiva, a quella *fagocitaria*, e relative reazioni enzimatiche, che anch'esse al pari di tante altre sono verosimilmente esotermiche.

A tutte queste reazioni poi bisogna aggiungere quelle altre, che pure avvengono nel sangue, anche allo stato normale, tra i tanti fermenti e antifermenti, anch'esse verosimilmente esotermiche.

Aggiungiamo, quanto a quella quantità di calore che si sviluppa per la fissazione dell'O_2, da parte dei globuli rossi nei capillari del polmone, che essa è compensata in parte dallo *assorbimento* di calore, a cui dà luogo l'emissione di CO_2, e l'evaporazione di H_2O, ed in parte dalla *dispersione* per la corrente circolatoria. Tenendo conto di tali fattori (e degli altri concomitanti), ci diamo ragione da un lato della temperatura del-

l'aria espirata, e dall'altro di quella del sangue nella cavità sinistra del cuore.

§ 6. — Questo esempio del sangue, anche meglio di quello del muscolo, ci dimostra, che è negli atti vitali dell'elemento cellulare, di questa instabile goccia di sostanze allo stato colloidale, che in ultima analisi dobbiamo cercare la spiegazione di questo problema della calorificazione, come di tutti gli altri della biologia. L'enorme ed incessante lavorio chimico, che si svolge nel protoplasma cellulare, con le perenni correnti, da un polo all'altro, di tante sostanze, di innumeri joni, joni idrici, joni gassosi, joni-proteidi, joni elettrolitici, è essenzialmente in rapporto colla continua usura e ricomposizione dell'edifizio molecolare, e quindi di quello grande cellulare, e ci dà conto, come l'energia termica, che per quella si sprigiona viene in parte utilizzata per questa (ossia resa di nuovo latente), ed in parte irradiata, dispersa nel mezzo ambiente.

Pertanto, è dall'attività con cui si compie il metabolismo cellulare nei singoli organi e tessuti (compreso il sangue), che dipende il precipuo fattore della Temperatura di essi, e cioè la maggiore prevalenza che l'effetto esotermico della fase *catabolica* (*esotermia*) ha su quello endotermico della anabolica (*endotermia*).

Abbiamo poi l'altro fattore, la *lisotermia*, ossia la maggiore o minore perdita, che il calore, così sviluppato, subisce per gli atti ecbolici, cioè per conduzione, irradiazione (ed evaporazione), a secondo che l'organo è in contatto e più o meno in rapporto con altri organi, con il sangue, con l'ambiente esterno, eventualmente più caldi o più freddi di esso.

Un particolare rilievo merita l'influenza della circolazione del sangue; poichè, siccome questo, a parte della sua propria temperatura, in alcuni organi (per effetto di quei primi fattori) è più ed in altri meno caldo, essa tende a portare in tutti, ossia in tutta l'economia, la temperatura allo stesso livello; (e quindi a buon diritto si parla di animali a *sangue caldo* o a *sangue freddo*, ecc).

La varia attività di questi fattori ed il loro reciproco rapporto ci spiega, perchè varia la temperatura da un organo al-

l'altro, perchè per es. il fegato, a causa della sua molteplice attività metabolica (per i carboidrati, i grassi e le proteine), della maggior copia di sangue, e della posizione che occupa, presenta una temperatura più elevata che quella di altri organi, per es. della milza, ecc.

Identicamente si spiega perchè (sempre nello stato normale,) aumentando in un dato organo, per la maggiore attività funzionale, quella prevalenza di atti esotermici sugli endotermici, e restando immutati o quasi quelli ecbolici, la temperatura di esso (per es. del muscolo, del fegato, del cervello) possa innalzarsi al di sopra della media normale, indipendentemente da alcuna speciale influenza *termica* del sistema nervoso.

Analogamente, nello stato patologico, nelle affezioni infettive dei singoli organi, quando quelle sostanze organiche sono trasformate dalle cellule batteriche, e viene quindi meno la loro attività anabolica, se ne avrà più o meno disturbato il normale processo della termogenesi (e relativamente della termoregolazione), legato all' attività di quelle, e lo sviluppo di una quantità di calore, in generale maggiore che nella norma, anche per la maggiore attività (metabolica ed enzimatica) dei microrganismi. Ciò succede in modo veramente tipico nelle infezioni da flogogeni, nelle quali è noto *ab antiquo*, come nel focolaio flogistico c' è una temperatura superiore a quella del sangue, che vi affluisce. E succede, come obbiamo visto, nel muscolo nel caso delle infezioni da batteri glicolitici (in cui è più o meno disturbato il normale processo della termogenesi muscolare); ed analogamente succede pure nel caso di altre infezioni, come per esempio, in quelle da batteri proteolitici, capaci di decomporre *in vivo* l'albumina alimentare (o i prodotti della sua parziale combustione), come lo sono *in vitro*, ossia di indurre in essa le identiche o analoghe trasformazioni, che inducono quando la trovano nelle comuni colture (v. oltre al Cap. IV, § 3). Di più è da tener conto pure del calore che si sviluppa, come abbiamo detto, per l'attività fagocitaria (*batteriolitica*) dei leucociti ed eventualmente anche degli elementi fissi dei tessuti.

In breve, negli organi malati (per infezione batterica) si

verifica un certo aumento (a causa del disturbo dell'attività anabolica) di quella prevalenza che c'è nella norma tra l'effetto termico positivo della fase catabolica sul negativo della anabolica; e si verificano nuove reazioni esotermiche in rapporto da una parte con le reazioni enzimatiche indotte dai batteri (amilo-proteo-e-lipolitici) nel substrato organico; e dall'altra con le analoghe trasformazioni, indotte dai fagociti nei batteri stessi. E' anche da notare che, secondo Arrhénius e Madsen (sebbene ciò sia stato più recentemente negato) un notevole sviluppo di calore corrisponderebbe all'azione della antitossina sulla tossina, calcolato da essi (nel caso del tetano) come uguale o quasi per un grammo - molecola a quello che si sviluppa per la neutralizzazione d'un acido forte con una base forte, e cioè a circa 6600 calorie. Con tutte queste azioni e reazioni chimiche si spiega l'aumento della temperatura negli organi colpiti dai batteri e dalle loro tossine o enzimi.

§ 7. — Questo stesso concetto, o press'a poco, sebbene in termini molto generali, fu già espresso, giova notarlo, molti anni fa da Charrin, quando scriveva, che « i batterî provocano nell'economia fermentazioni, sdoppiamenti, ossidazioni, combustioni, modificazioni nel funzionamento delle glandole, processi di diapedesi, essudazioni, transudazioni, cariocinesi, proliferazioni cellulari, tutti atti chimici, fisiologici, anatomici, *capaci di impressionare la temperatura* ».

Tutti questi atti chimici si svolgono nei diversi organi e tessuti dell'economia; ed è evidente che alcuni (ossidazioni, idratazioni, sdoppiamenti), sono esotermici, ed altri (riduzioni, disidratazioni), endotermici: gli uni e gli altri ben diversi da quelli, che si svolgono negli organi e tessuti sani per il normale metabolismo. Infatti quelli esotermici sono dovuti, almeno in gran parte, alle azioni *enzimatiche*, che i batteri (come per es. quello già citato del tetano) inducono nel substrato organico, nelle sostanze idrocarbonate proteiche e grasse, che trovano nel sangue e nei tessuti, sostanze che essi assimilano, e che quindi sottraggono all'azione assimilatrice delle cellule organiche. Per conseguenza tale azione ne viene più o meno ridotta o anche annullata; e così pure l'effetto termico negativo

ad essa corrispondente; per cui deve correlativamente aumentare quello positivo dell'azione catabolica delle medesime cellule. Per il complesso di tutte queste azioni (e di quelle fagocitarie, ecc.) la produzione, o per dir meglio lo sviluppo del calore nel febbricitante, e cioè negli *organi malati* per effetto d'una infezione batterica, si fa in maniera ben diversa che nell'individuo sano. E ciò, anche senza tener conto, si noti, della quantità di calore, che si sviluppa, come abbiamo accennato, per il metabolismo proprio delle cellule batteriche (per la loro nutrizione e riproduzione).

Questo ultimo fatto (pel quale mi limito a questo semplice accenno) fu prima espresso, or fa mezzo secolo, con felice intuito, da Augusto Murri. Egli, che prima si era limitato ad affermare, ed in parte anche a dimostrare, che le sostanze *pirogene* producono la elevazione della temperatura, attivando i processi chimici dell'organismo, indipendentemente dal sistema nervoso, poi più precisamente (al 1889) espresse il concetto che: « ogni microrganismo costituisce coi suoi atti di sviluppo, « di nutrizione e di riproduzione una nuova sorgente di calore, « che aggiunta a quella normale del nostro corpo, rende conto « della termogenesi aumentata in quelle febbri che da loro pren- « dono origine. ».

E qui mi piace pure rammentare che, or sono quasi tre secoli, R. Boyle, con l'intuito proprio delle menti geniali, così scriveva: «...non pretendo che la chimica volgare possa permettere ad un medico di spiegare in tutto o in parte i fenomeni patologici, ma, che la vera chimica può servire a lui per comprenderne alcuni, che non possono seriamente spiegarsi senza di essa; ed aggiungo che quegli, il quale comprenderà interamente la natura dei fermenti e delle fermentazioni sarà probabilmente, molto più di chi l'ignora, in grado di rendersi conto in una maniera soddisfacente di diversi fenomeni presentati da parecchie malattie (le *febbri* altrettanto bene che le altre) », ecc...

§ 8. — Passiamo ora ad esaminare il modo come il sistema nervoso influisce sulla temperatura propria dei diversi organi e tessuti nel sano e nel febbricitante.

Prima di tutto dobbiamo naturalmente escludere quella,

che, come abbiamo visto, è propria del sangue (in rapporto col metabolismo dei globuli, ecc.). Ed infatti nessuno di quelli (e sono un'infinità), che si sono occupati della influenza del sistema nervoso sulla temperatura organica, pur tenendo sopratutto presente quella del sangue, che negli omeotermi, come *isotermia*, è forse la più importante delle altre due *costanti* fisiche di esso (l'*isotonia osmotica* e l'*isojonia*), nessuno, dico, ha preso in considerazione quella settima parte (14 %) di tutto il calore organico, che come abbiamo visto è data dall'unione dell'O_2 con l'emoglobina, nè l'altra quantità che si sviluppa per il metabolismo dei leucociti, per la fagocitosi, per le reazioni tra fermenti ed antifermenti, ecc.

Per i diversi organi poi dovremmo ripetere suppergiù quello stesso che abbiamo detto per il muscolo (vedi al § 3).

Però a rendere la dimostrazione più chiara, precisiamo prima le conclusioni, a cui siamo pervenuti per le considerazioni fatte sinora: 1° La temperatura dei singoli organi, tanto nel sano che nel febbricitante, è in rapporto col variare dei tre fattori, due di *regolazione chimica*, che abbiamo detto, uno *esotermia* (o produzione del calore propriamente detta), e l'altro *endotermia* (o assorbimento del calore), ed il terzo, di *regolazione fisica*, cioè di dispersione del calore o *lisotermia;* 2° La temperatura allo stato sano è più alta in quegli organi, nei quali, come per es. nel fegato, restando immutato il 3°, è più grande la prevalenza del 1° sul 2°. Con lo stesso meccanismo, sempre nello stato sano, la temperatura propria d'un dato organo, come per es. del muscolo, che lavora eccessivamente, può innalzarsi al di sopra della media nomrale. 3° Nel febbricitante (per infezione batterica) negli organi che subiscono l'azione dei batteri (come tipicamente nel caso di una infiammazione), la temperatura si innalza pure con lo stesso meccanismo, e cioè perchè, mantenendosi immutato o quasi il 3° fattore, aumenta quella prevalenza del 1° sul 2°. Però tale aumento si verifica in maniera ben differente, che nel sano, e cioè per l'alterazione del normale metabolismo organico, e per le azioni *enzimatiche* e metaboliche proprie delle cellule batteriche e di quelle pure enzimatiche, che sulle stesse esercitano i fagociti. (Quindi si tratta di diffe-

renze, tra il febbricitante ed il sano; *qualitative* più che *quantitative*).

Ed ora riesce facile intendere la natura dell'influenza, che il sistema nervoso esercita sui fattori della temperatura d'un dato organo, ossia sull'altezza di essa. L'abbiamo per altro detto a proposito del calore che si sviluppa per la contrazione del muscolo: mentre il consumo del glucosio nel sano è provocato appunto dal fatto della contrazione, e cioè dall'eccitazione del nervo e rispettivo centro motore; nel febbricitante (per infezione da batteri glicolitici) tale consumo è invece provocato direttamente dall'azione batterica, indipendentemente da qualsiasi intervento del sistema nervoso. E se in qualche caso, e precisamente nella infezione tetanica, intervengono i nervi e centri motori, tale intervento si fa in modo ben diverso che nel sano, provocato com'è dall'azione diretta sopra di essi del bacillo di Nicolajer, e sue tossine.

Questo stesso che per la termogenesi muscolare rapporto al consumo del glucosio, che nel sano si fa per la contrazione del muscolo e nel febbricitante per l'azione dei batteri glicolitici, dobbiamo naturalmente ammettere anche per quella in rapporto al consumo delle proteine, che nel sano si fa per la comune funzione nutritiva (e più copiosamente per il lavoro eccessivo) e nel febbricitante per l'azione di batteri proteolitici. (Com'è noto da un pezzo, la proteolisi in genere si verifica più specialmente nelle infezioni gravi).

Questo stesso dobbiamo ammettere anche per la termogenesi glandolare, nervosa, ecc. (relativa cioè alle altre funzioni specifiche, ed a quella comune trofica), e per il consumo delle altre sostanze da parte dei batterî ad azione amilo-proteo-lipolitica; e quindi che la regolazione chimica della temperatura organica nel febbricitante (infetto da tali batteri) si fa indipendentemente dalla influenza, che nel sano i nervi e centri secretori, trofici ecc., esercitano su quelle funzioni (v. meglio oltre al Cap. II, § 2 e 3, e al Cap. III, § 9). Ed indipendentemente da qualsiasi influenza nervosa si fa in esso, non occorre dirlo, per quella quantità di calore che si sviluppa, sia pure in piccola proporzione, per

rapporto al metabolismo proprio dei batteri, e all'azione che su di essi esercitano i fagociti; e per quella che si svilupperebbe per l'azione delle antitossine sulla tossine.

La regolazione fisica poi della temperatura organica, siccome si fa, l'abbiamo già detto pure a proposito del muscolo, principalmente per la circolazione del sangue (oltrechè per lo ambiente esterno, o *ambiente termico*), così essa, caso mai, può essere influenzata dai nervi e centri nervosi vaso-motori. Lo stesso è a dire per gli altri organi; però, come abbiamo accennato ai § 2 e 3, e vedremo meglio appresso (al Cap. II § 9 - 13), tale influenza (e quella sui nervi secretori e respiratori) si esercita ben diversamente che nel sano; giacchè tali *nervi e centri nervosi* (come nel caso del tetano *quelli motori*) sono eccitati *direttamente* dalle tossine batteriche.

Cap. II — *Regolazione chimica e fisica, nello stato sano e patologico, della Temperatura generale dell' organismo; e influenza sopra di essa del sistema nervoso.*

§ 1. — Ed ora del modo come si compie la regolazione della Temperatura nel generale dell'organismo, e dell'influenza che sopra di essa esercita il sistema nervoso.

Prima di tutto, quanto alla *regolazione chimica* risulta da quello, che abbiamo detto per il muscolo e per tutti gli altri organi, che (non prendendo per ora in considerazione quella *fisica*), la temperatura generale dell'organismo deve essere data, tanto nel sano che nel febbricitante, dalla maggiore o minore prevalenza, che nella somma totale delle reazioni chimiche, svolgentisi nei singoli organi e tessuti, quelle esotermiche hanno sulle endotermiche. Il che vale a dire, che essa è in rapporto con le trasformazioni del glucosio (e del glicogene), che nello individuo sano han luogo per la funzione metabolica del muscolo, e nel febbricitante per l'azione dei batteri glicolitici, e con le trasformazioni degli altri idrati di carbonio, delle albumine e dei grassi, che han luogo nell'uno per l'attività metabolica dei muscoli stessi, del fegato e delle altre glandole e di tutti gli organi e tessuti in genere, e nell'altro per l'azione dei bat-

teri e rispettivi enzimi. E se nel *sano* nelle condizioni più diverse (lavoro muscolare, ambiente caldo, ecc.) la temperatura si mantiene dentro certi limiti costante, e al di là di essi s'innalza, ciò si verifica per variazioni in più o in meno, tra loro perfettamente correlative, di quei due fattori, ponendo ora come invariato il terzo, che prenderemo più oltre in considerazione (al § 3.).

Invece nei *febbricitanti* l'ipertermia (per la parte che ora consideriamo) è dovuta a variazioni qualitative degli stessi fattori inerentemente agli anormali processi (enzimatici) di glicolisi, proteolisi, ecc. determinati dai batteri, ed agli altri, ai quali abbiamo accennato di sopra, al Cap. I. § 6 (diminuzione della normale attività anabolica, e fagocitosi). Sono questi i processi, che nel loro insieme forniscono le calorie, occorrenti per fare elevare la temperatura, più o meno al di sopra della norma, nell'animale, a cui si faccia l'inoculazione, per quanto minima, di batteri vivi o morti. (Così p. es., per farla elevare d'un grado bisogna, che tale inoculazione provochi tante reazioni esotermiche, che equivalgano alla combustione, per ogni 5 Kilogr. di animale, d'un grammo circa di albumine o di carboidrati, oppure di 1/2 grammo di grassi). Naturalmente per la diversa attività dei batteri tutti questi processi differiscono più o meno da un febbricitante all'altro, per modo che, mentre negli uni prevale, per es. l'alterazione della glicolisi e della termogenesi muscolare, negli altri prevale quella della proteolisi, o d'un'altra fonte termogenetica, e così via. Ed intanto negli uni e negli altri (e precisamente negli organi risparmiati dall'infezione) molti *processi termogenetici continuano a compiersi come nella norma* o press'a poco. Si deve appunto a tali processi la maggior parte di tutta la produzione calorica nei febbricitanti. poichè la quantità di calore, che in essi si produce al di sopra della normale (a causa, secondo noi, principalmente delle azioni enzimatiche e metaboliche dei batteri), raggiunge, secondo i calcoli più attendibili, appena il quinto o al massimo la metà di quella.

Così solo, con tali considerazioni si possono spiegare i risultati, così differenti anzi contradittori delle innumerevoli ricerche sul ricambio negli stati febbrili. (v. oltre al Cap. III, § 4).

§ 2. — Inteso in questo senso il meccanismo della *regolazione* chimica della temperatura generale dell'organismo, nello stato sano e nel patologico (febbrile), vediamo ora d'intenderci sulla natura dell'influenza che sopra di esso esercita il sistema nervoso.

Secondo la teoria nervosa è identico, ripetiamolo, il modo come si compiono nell'uno e nell'altro le *combustioni organiche* (differenti solo per la quantità), ossia, diciamolo più precisamente, è identico il rapporto che c'è tra la termogenesi e le funzioni, trofica e contrattile del muscolo, e quella trofica e specifica di tutti gli altri organi e tessuti; ed identica quindi l'influenza che sopra di esso esercita, nell'uno e nell'altro, il sistema nervoso, ossia uno speciale centro termico, termogenetico, e termo-regolatore. Per conseguenza i muscoli, che per la funzione motoria si trovano alla dipendenza dei centri motori, e per quella trofica dei trofici, per quest'altra funzione termogenetica si troverebbero, giusta quella veduta, alla dipendenza di questi altri centri termici. E così pure le glandole, oltrechè alla dipendenza dei centri trofici e secretori starebbero a quella di questi altri termici. E così pure gli altri organi, ad eccezione, com'è evidente (ed a questo non si è fatta alcuna attenzione) del sangue, il quale pure possiede, come abbiamo dimostrato, una temperatura sua propria, indipendente da quella dei diversi organi.

Invece secondo la teoria chimica (*biologica*), lo sviluppo di calore che si ha per la funzione motoria dei muscoli, secretoria delle glandole, ecc. e per quella trofica, di essi e di tutti gli altri organi e tessuti, è subordinato, come abbiamo dimostrato, al compimento di tali funzioni, e cioè al modo come si compie il metabolismo ad esse correlativo, e quindi caso mai sta alla dipendenza (fatta naturalmente eccezione del sangue), non di particolari centri nervosi termici, ma degli stessi centri trofici, motori, secretori, e così via, dai quali quelle funzioni dipendono. Però se nello stato sano lo sviluppo di calore è dovuto a tale normale metabolismo, in quello patologico (*febbrile*) è invece dovuto, per lo meno in parte, all'alterazione di esso per effetto dell'azione batterica; e quindi, per gli organi affetti è del tutto indipendente da qualsiasi azione nervosa.

Questo ci è particolarmente dimostrato dallo studio della termogenesi muscolare, la quale è bensì ugualmente legata, nel sano e nel febbricitante, al consumo del glucosio; ma questo, come abbiamo visto, si fa nel primo per l'attività (contrattile) delle fibro-cellule muscolari, ed invece nel secondo per quella delle cellule batteriche; e quindi se nel primo può ammettersi, che sia influenzata dai nervi e centri motori, nel secondo bisogna in modo assoluto escludere una tale o qualsiasi altra influenza nervosa.

Se questo vale per la temperatura propria del muscolo, la quale, come abbiamo detto, si trova aumentata in alcune infezioni febbrili, vale altresì per quella generale di tutto l'organismo, considerata in rapporto alla termogenesi muscolare (e correlativo consumo di glucosio). Questo è precisamente il caso del *tetano*. In questa infezione, caratterizzata ripetiamolo da forti e ripetute contrazioni spastiche dei muscoli, la calorificazione si dovrebbe comportare, secondo la teoria nervosa, nello stesso modo o all'incirca, come nel caso normale di un intenso e prolungato lavoro muscolare, e l'*ipertermia* dovrebbe essere prodotta, come in tal caso, per una parte da un semplice aumento della produzione del calore normale, e cioè della combustione del glucosio, determinata dalla maggiore attività dei muscoli (e dei rispettivi centri nervosi), e per l'altra parte da una relativa diminuzione del disperdimento del calore, che così si produce. Ed infatti ciò press'a poco fu ritenuto da Heidenhain, Brieger ecc. Intanto è ben noto come in alcuni casi di questa infezione la febbre (*ipertermia*) manca interamente, non ostante i forti e frequenti spasmi dei muscoli, e che in altri casi viceversa essa c'è con leggeri e rari spasmi; e che non raramente le più alte temperature, e talvolta veramente altissime (a 42°-44°), si osservano alcun tempo dopo che i muscoli si trovano in perfetto riposo nel periodo agonico, *e sinanco dopo la morte*. Quindi è da concluderne senza bisogno di alcun'altra considerazione, che in questa infezione la ipertermia febbrile non può affatto attribuirsi al semplice aumento di quelle stesse azioni calorifiche, che si hanno nello stato normale, ossia alla sovraeccitazione dei muscoli e dei rispettivi nervi e centri motori, nè molto meno ad

una ritenzione dell'eccesso di calore, che per esse si produrrebbe. Infatti gli atti ecbolici nell'infezione tetanica (per l'arrossamento della cute, e l'aumentato sudore) sono piuttosto in aumento che in diminuzione; e ciò risulta non solo dall'osservazione clinica, ma anche dall'esperimento e cioè dalle misure calorimetriche di Simoncini e Pennacchio (della mia Scuola), i quali trovarono che nei conigli infettati di tetano l'innalzamento della temperatura rettale coincide con un aumento nella dispersione del calore. Tali esperienze poi hanno contribuito a dimostrare che l'*ipertermia* deve essere attribuita (come abbiamo detto) alle azioni biochimiche ad effetto finale termico positivo, che si svolgono oltrechè, per quanto in minima quantità, nel protoplasma stesso del bacillo di Nicolajer, in quello della cellula animale per azione dei bacilli, e particolarmente dei loro enzimi (diverse quindi che nello stato fisiologico). Di più deve essere in parte attribuito anche al calore che secondo Arrhénius e Madsen corrisponde, come abbiamo detto, all'azione dell'antitossina sulla tossina calcolato da essi, appunto nel caso del tetano (come pure abbiamo detto) a circa 6600 calorie. E se la ipertermia in molti casi manca, è da ricercarne la causa in particolari variazioni individuali di questi microrganismi, o del terreno organico in cui essi si sviluppano (Simoncini e Pennacchio).

E qui faccio punto. Però data l'importanza di questo argomento (l'influenza del sistema nervoso sulla regolazione chimica della temperatura generale dell'organismo), tornerò ad occuparmene, da un punto di vista generale, più oltre (v. al Capo IV, § 9 - 13).

§ 3. — Occupiamoci intanto della regolazione fisica della temperatura di tutto l' organismo; e della influenza, che subisce da parte del sistema nervoso.

Essa, l'abbiamo già detto (al Cap. I., § 2, 8), tanto secondo la teoria nervosa che quella chimica (*biologica*) si compie ugualmente nel sano e nel febbricitante per gli stessi congegni fisici ecbolici, e cioè principalmente, di irradiazione ed evaporazione cutanea e di evaporazione polmonare. E questi sono in rapporto (*caeteris paribus*, e cioè a parte delle speciali condizioni, normali o anormali, dell'organismo), con la tempera-

tura dell'aria ambiente e col suo stato igrometrico. Così, riferendoci ancora, come esempio, al lavoro dei muscoli, nel caso che nell'individuo sano esso sia eccessivo o prolungato, si osserva (come abbiamo in *a. l.* dimostrato), che prima per una influenza semplicemente meccanica, e poi per una tossica, nello stesso tempo che per la contrazione dei muscoli cresce la termogenesi ossia la produzione del calore, cresce pure il lavoro del cuore e l'attività del respiro, e si fa più attiva e più copiosa la circolazione della cute e la secrezione del sudore. Quindi (per tali atti ecbolici) aumentano le perdite che il calore animale normalmente subisce per evaporazione polmonare, per irradiazione ed evaporazione cutanea. Ora tale aumento, nelle ordinarie condizioni, si fa sino al punto da compensare quello della produzione, e mantenere la temperatura del muscolo stesso (come abbiamo detto) ed anche quello del corpo al livello normale o quasi.

Se però l'ambiente esterno è molto caldo e umido, diminuiscono le perdite per irradiazione e per evaporazione, eventualmente anche sino a tal grado, da non compensare più l'aumento della produzione; e se ne ha quindi l'*ipertermia,* la *stasi calorica,* il *colpo di calore,* e il *colpo di sole* (*insolazione*), quale per es. si osserva nei soldati in marcia, nelle giornate afose, ecc.

Sino a questo punto l'accordo è completo tra la teoria chimica e la nervosa. Però cessa quando si passa a considerare l'influenza del sistema nervoso: Secondo la prima, l'aumento della perdita (*lisotermia*) e per conseguenza la regolazione del calore, si ha (come abbiamo *eod. l.* dimostrato) per l' azione che i veleni della fatica muscolare esercitano, oltrechè sui gangli cardiaci e verosimilmente sulla fibra stessa del miocardio, sopra i centri bulbari del circolo e del respiro, sui vasomotori e su quelli, che presiedono alla secrezione del sudore. Invece secondo l'altra i veleni della fatica esercitano la loro azione non direttamente su quei nervi e centri nervosi, ma indirettamente per l'intermedio di quello ipotetico, per quanto (come si vede) superfluo, centro termoregolatore.

Questo nel sano. Nel febbricitante, che sta in riposo, a letto, in ambiente a temperatura costante o quasi, si ammette

ugualmente, con la teoria chimica, che, come in quello i veleni della fatica, così in questo sono le tossine batteriche, che eccitano pure *direttamente* quei medesimi nervi e centri nervosi; e con la nervosa, che lo sono invece *indirettamente*, per l'intermedio di quell'ipotetico, per quanto superfluo, centro termoregolatore.

§ 4. — Riassumendo, la termoregolazione, questo speciale meccanismo, per cui la temperatura animale nello stato sano si mantiene, negli omeotermi, sempre ad un livello press'a poco costante, pure nelle più diverse condizioni di vita (per rispetto all'età, al lavoro muscolare, alla alimentazione, alla temperatura dell'ambiente esterno, ecc.) e nello stato patologico (*febbrile*) ad un livello più o meno al di sopra della norma, dipende nell'uno stato e nell'altro dal rapporto, che varia correlativamente col variare di quelle condizioni, tra quei tre fattori: la produzione (che abbiamo detto *esotermia*), l'assorbimento (o *endotermia*) e la dispersione del calore (o *lisotermia*). Però mentre nel sano i primi due dipendono solamente dalla normale attività metabolica (anabolica e catabolica) dei diversi organi e tessuti, nel febbricitante dipendono per una parte, più grande, da tale loro attività e da quella fagocitaria, e per un'altra, più piccola, da quella metabolica e più dalla enzimatica delle cellule batteriche. Invece il terzo fattore, tanto nel sano quanto nel febbricitante, è in rapporto con gli stessi atti ecbolici, e cioè con l'irradiazione cutanea e con l'evaporazione cutanea e polmonare, o per dir meglio coi rispettivi atti fisiologici della circolazione cutanea, secrezione del sudore, frequenza e profondità del respiro.

Pertanto nel febbricitante la quantità di calore, che si sviluppa pel funzionamento anormale delle fonti termogenetiche che ha in comune col sano e pel funzionamento di quelle altre, che gli son proprie, viene ad aggiungersi a quella che continua a prodursi per il funzionamento delle fonti restate normali, ossia per l'ordinario metabolismo degli elementi organici risparmiati dalla infezione. Ed intanto la quantità del calore che viene eliminato (la *lisotermia*), continua a mantenersi nella grandezza dei limiti normali o press'a poco. Laonde deve ne-

cessariamente aversene l'innalzamento della temperatura al di sopra della normale. E così questa ipertermia (*ipertermia febbrile*) si determina per un meccanismo ben diverso di quello, per cui si determina nel sano (*ipertermia semplice*) per effetto, come abbiamo visto, dell'eccessivo lavoro muscolare o dello ambiente eccessivamente caldo.

Infine per quanto riguarda il sistema nervoso, tanto nel sano quanto nel febbricitante i due primi fattori dipendono, come abbiamo dimostrato, dai comuni nervi e centri nervosi, che presiedono alla fondamentale funzione nutritiva ed a quelle specifiche (dei muscoli, delle glandole, ecc.); ed il terzo dai nervi e centri nervosi, che regolano quegli atti fisiologici della circolazione cutanea, secrezione del sudore, ecc. Però mentre nel sano, secondo la teoria chimica (*biologica*), tutti questi nervi e centri nervosi, che influiscono sulla termogenesi, e sulla termoregolazione, entrano in giuoco automaticamente per l'eccitazione del caldo esterno, dei veleni della fatica, e simili, e nel febbricitante per quella diretta delle tossine batteriche; invece secondo la teoria nervosa entrano in giuoco per l'intermedio di un apposito, per quanto ipotetico e superfluo, centro termoregolatore.

CAP. III. — *Discussione di alcuni particotari della termo-regolazione: del brivido di freddo e del sudore; delle alterazioni del metabolismo organico, del dimagramento febbrile; dei fattori della temperatura organica; dei processi endotermici; dell'influenza delle alte temperature sul metabolismo organico; ancora dell'influenza del sistema nervoso (compreso l' endocrino-simpatico) sulla calorificazione.*

§ 1. — Per maggiore efficacia di dimostrazione, delle differenze che ci sono tra teoria nervosa e teoria chimica (*biologica*) nel modo come intendere il meccanismo della termoregolazione, chimica e fisica, e della maggiore attendibilità che, secondo noi, spetta alla seconda in confronto della prima; giova entrare in alcuni particolari, per riguardo alle due grandi manifestazioni fenomeniche, che fanno parte della sindrome febbrile, *il brivido di freddo ed il sudore;* e ad alcuni degli argomenti di

cui abbiamo avuto già occasione di occuparci, *alterazioni del ricambio, processi endotermici, influenza del sistema nervoso,* ecc.

Cominciamo dal brivido, da questo fenomeno che tanto spesso segna l'inizio dell'accesso febbrile, Esso così viene spiegato, secondo la recente teoria nervosa, formulata come ci apprende il Drouet (vedi la P. I. § 1), da Tiffeneau, uno degli antesigani di essa: All'inizio della infezione il centro termo-regolatore, per effetto dell'azione delle tossine batteriche, si *regola* per un rendimento meggiore che nella norma, (cioè per determinare una temperatura più o meno elevata al di sopra della normale); e quindi dalla massa del sangue, la quale si trova alla temperatura normale, risente una impressione di freddo; e questa, come nel sano (nel caso del cosiddetto *brivido fisiologico,* da freddo esterno) provoca per mezzo dei centri vasomotori la costrizione dei vasi cutanei, e per mezzo di quelli motori, le contrazioni muscolari, caratteristiche appunto del brivido, e conseguentemente un *aumento brusco delle* (*normali*) *combustioni.*

Ora lasciamo stare, che questa spiegazione del brivido urta contro il postulato di tutte le teorie nervose, e cioè, che produzione ed escrezione di calore si verificano con identico meccanismo tanto nel sano che nel febbricitante, e che tra l'uno e l'altro ci sono solo differenze *quantitative.* Infatti, mentre il brivido di freddo, cosiddetto *fisiologico,* rappresenta per i biologi, e per gli stessi neuropiretologi (a cominciare dal Liebermeister) un utile congegno di difesa contro del freddo, ora con questa nuova concezione perderebbe tale caratteristica, poichè pure manifestandosi nel momento, in cui l'organismo (per quell'innalzarsi, come dicono, del livello della termoregolazione) avrebbe bisogno di difendersi dal caldo, esso contribuirebbe invece ad aumentarlo e cioè ad aumentare la *ipertermia.*

Lasciamo stare pure, che questa spiegazione è ben diversa dalle altre dateci dai tanti seguaci della teoria nervosa, dal Liebermeister all' Ughetti. In fatti mentre da alcuni (e tra i più recenti di essi c'è, come abbiamo inteso, Tiffeneau) si considera come un disturbo della termoregolazione e del rispettivo centro termoregolatore; da altri invece, come un disturbo della

termogenesi e del rispettivo centro termogenetico; e da altri ancora come uno speciale disturbo della termolisi e del rispettivo centro (che farebbe parte di quello termoregolatore), tale da aumentare, non la produzione del calore (per le contrazioni muscolari), ma la ritenzione di esso per la costrizione dei vasi cutanei. (Dal punto di vista dottrinale, ci sia lecito osservare, che questa pluralità delle spiegazioni messe avanti dai seguaci della teoria nervosa — chè ben si può ripetere di essi: *tot capita, tot sententiae* — depone per il poco fondamento ed attendibilità di essa).

A parte però di tutte queste e di altre osservazioni, basti solo considerare, che questa spiegazione, come tutte quelle altre, è affatto ipotetica, e manca di alcuna sufficiente dimostrazione. E quindi si tratta di una semplice ipotesi, che al pari delle altre, spiega, è proprio il caso di ripeterlo, *ignotum per ignotum;* anch'essa, come le altre, lascia senza spiegazione, perchè mentre alcune infezioni si accompagnano di questa sindrome fenomenica, altre, nelle quali essendoci l'*ipertermia* ci deve essere pure quell'innalzamento del livello della termoregolazione, non se ne accompagnano; ed anzi perchè una medesima infezione in alcuni casi (e specialmente nelle forme setticemiche) si accompagna di essa e in altre non; ed infine perchè variano tanto da una infezione all'altra, ed anzi da un caso all'altro d'una medesima infezione, i particolari caratteri con cui essa può manifestarsi. Così per es. se ordinariamente fa parte dei sintomi, che segnano l'inizio della polmonite diplococcica, in qualche caso manca, e se nel maggior numero dei casi dei più svariati processi infettivi è accompagnata dall'ischemia della pelle, dall'abbassamento della temperatura periferica, dalla diminuzione della perdita del calore, ecc., in molti casi non lo è; e se d'ordinario s'accompagna con brusco e considerevole aumento della temperatura centrale, non raramente s'accompagna con lenti e deboli innalzamenti di essa, ed in qualche caso anche con abbassamenti; e talvolta infine, per quanto raramente, è scompagnata sinanco dalla stessa sensazione di freddo, che pure ne è uno dei caratteri più costanti.

Invece questi ed altri particolari, inerenti alla genesi del brivido febbrile e dei suoi elementi e peculiari caratteri, trovano la loro completa spiegazione nella teoria chimica (*biologica*). Secondo questa, esso in alcuni casi (come abbiamo dimostrato in *a. l.*), analogamente al comune brivido da freddo, è d'origine periferica, e dovuto in ultima analisi all'azione delle tossine batteriche sui vasomotori della cute; in altri casi è di origine centrale, dovuto ad un'impressione di freddo, che effettivamente agisce sui centri corticali per raffreddamento del sangue o per altra interna sottrazione di calore (a causa di speciali processi endotermici inerenti ai batteri e alle loro tossine); ed in altri infine è pure d'origine centrale, ma indipendente da qualsiasi stimolazione frigorifera (periferica o centrale), dovuto ad una speciale azione esercitata direttamente sui centri dalle tossine batteriche (v. Giuffrè e Nalli, *il Brivido di freddo nelle febbri; studio critico e sperimentale*).

Quindi, la quantità di calore, che per il brivido febbrile eventualmente si sviluppa (per le contrazioni dei muscoli) o si ritiene (per l'ischemia della cute), riconosce sempre un meccanismo genetico ben diverso che nelle condizioni normali (e cioè nel cosiddetto brivido fisiologico), e se ci spiega il perchè del subìto rialzo della temperatura febbrile, che si ha, in alcune infezioni, nel corso e dopo di questo fenomeno, e che è tanto più forte e brusco quanto più il brivido è intenso, e se concorre così a spiegarci il perchè dell'ipertermia febbrile, essa però nan è mai tale da darcene da sola la spiegazione. E ciò, oramai è stato dimostrato da un pezzo, a proposito della teoria di Traube, anche a parte della considerazione, che se la fonte del calore febbrile nel caso del tetano non può riporsi, l'abbiamo dimostrato, nelle contrazioni muscolari così intense e ripetute, proprie di questa infezione, tanto meno nelle altre infezioni può riporsi nelle contrazioni di così breve durata e tanto meno intense, che sono proprie del brivido.

Infine, per quanto riguarda l'azione del sistema nervoso, risulta da quanto abbiamo esposto e dimostrato, che, per ispiegare il modo come funziona la termogenesi e termoregolazio-

ne, nel caso del brivido, non occorre affatto invocare l'intervento di alcuno speciale centro termogenetico o termoregolatore; poichè tutto si spiega per mezzo dei comuni centri motori e di quelli vaso-motori.

In conclusione, lo studio del brivido febbrile, oltre a confermarci che la *produzione* del calore (in rapporto con le contrazioni muscolari e cioè col consumo del glicogene) si fa nel febbricitante ben diversamente che nel sano; ci dimostra lo stesso per la dispersione (in rapporto con la vaso-costrizione cutanea), e che quindi tutto il processo della termo-regolazione si fa nel febbricitante ben diversamente che nel sano; e che le differenze più che *quantitative* sono invece *qualitative*.

§ 2. — Alla stessa conclusione si arriva per l'esame dell'altro fenomeno, del *sudore*, che si manifesta alla fine del periodo febbrile. Esso così viene spiegato dal Tiffeneau, per come ne riferisce (v. P. I § 1) il dott. Drouet. Il Centro termo-regolatore, che all'inizio del periodo febbrile per l'azione delle tossine batteriche era eccitato in modo da dare un rendimento maggiore che nella norma, ora alla fine di esso, *quando* (come dice) *le tossine sono state eliminate*, torna al suo tasso di regolazione normale; però, siccome la massa del sangue ha ancora una temperatura più elevata che nella norma, esso ne risente una impressione di caldo, press'a poco come quella che nel sano per effetto dell'ambiente soprariscaldato; e quindi provoca al pari che in questo, la secrezione del sudore.

Ora è da osservare prima di tutto, che anche questa spiegazione manca d'una sufficiente dimostrazione. E poi per quanto riguarda il confronto con l'individuo sano, sarebbe stato più esatto (per completarlo con la correlazione tra tossine batteriche e tossine della fatica), riferirlo, come abbiamo fatto noi, a quello che si verifica nel caso dell'eccessivo lavoro muscolare.

Ripetiamolo, secondo la teoria chimica (*biologica*), come nel sano nel caso dell'eccessivo lavoro muscolare, si verifica l'arrossamento della cute (per la maggiore copia di sangue che vi affluisce), e la secrezione del sudore, e l'aumento dei moti del cuore, del respiro, e ciò per l'azione che i veleni della fatica esercitano sui rispettivi centri, vaso-motori, secretori e respira-

tori; così pure nel febbricitante per quella delle tossine batteriche, che agiscono identicamente sugli stessi centri. E quindi non occorre nè per l'uno nè per l'altro invocare l'intervento di alcun misterioso centro termo-regolatore.

Superfluo aggiungere altro.

§ 3. — Credo così di avere dimostrato, che anche lo studio del *brivido febbrile e del sudore* confermano la conclusione, alla quale per le altre considerazioni eravamo già arrivati, e cioè che la regolazione della temperatura organica, tanto per rapporto alla produzione che alla dispersione del calore, o meglio tanto per rapporto agli atti metabolici (*eso-ed-endotermia*), quanto per rapporto a quelli ecbolici (*liso-termia*), funziona ben diversamente (più per la *qualità* che per la *quantità*) nel sano e nel febbricitante.

E così cade il postulato fondamentale della Teoria nervosa, essere quei processi (di *produzione e dispersione* del calore) *qualitativamente* identici nel sano e nel febbricitante; ed identicamente sottoposti all'influenza d'uno speciale centro termoregolatore. Ed in quella vece è pienamente dimostrata l'esattezza della Teoria chimica (*biologica*), la quale si fonda appunto sulle differenze sostanziali, che ci sono tra il sano ed il febbricitante (per infezione batterica) nel modo come si compiono, indipendentemente da quell' ipotetico centro nervoso, tanto gli atti metabolici che gli ecbolici, e più specialmente quanto ai primi, nel modo come si compie tutto il ricambio della materia, per l'attività (nel sano) delle cellule organiche, e (nel febbricitante) di esse e di quelle batteriche.

§ 4. — Di tali alterazioni ci siamo già occupati (v. cap. I, § 3, Cap. II. § 1); però giova ora entrare in qualche particolare.

Com'è noto, nello stato normale l' intensità degli scambi della materia è misurata dalla quantità delle scorie, e particolarmente dell'CO_2, e dell'urea, che si prendono ad indici delle combustioni (degli idrati di carbonio e delle albumine ed anche dei grassi), e quindi della quantità di calore, che si sviluppa nell'economia animale, e del grado della temperatura.

Pertanto dai seguaci della teoria nervosa, secondo la quale la febbre è dovuta ad aumento della produzione del calore (Lie-

bermeister, ecc) o a diminuzione del disperdimento (Traube, Senator, ecc.) o ad innalzamento (per azione nervosa) del normale livello della termoregolazione (Liebermeister ed altri moltissimi), ottenuto per aumento della produzione o per diminuzione del disperdimento, dai neuropiretologi, si doveva necessariamente ammettere, e si ammise ed ammette, che quelle scorie negli stati febbrili sieno in quantità maggiore che nella norma ed in rapporto diretto col grado della ipertermia. Invece le innumerevoli ricerche, che si sono fatte e tuttora si fanno, da innumerevoli osservatori, non confermano affatto una tale veduta.

Com'è noto, mentre alcuni hanno trovato aumento nella eliminazione dell'CO_2 (Liebermeister, Colasanti, Lilienfeld, Liekahtscheff, Avroroff, ecc.) e dell'urea (Huppert, Wieger, Unruh, Senator, Gautier, Mèhu, ecc.), altri hanno trovato diminuzione dell'CO_2. (Wertheim, Kraus, ecc.) e dell'urea (Becquerel, Anstie, Rommelaere, Fournier, ecc.). Breve, quelle scorie ora si sono trovate in aumento ed ora in diminuzione, ed in nessun rapporto col grado della temperatura, come di recente è stato dimostrato da Grafe pel caso della tubercolosi. Tale fatto è stato più particolarmente osservato per l'eliminazione dell'N. (la quale nel febbricitante supera quella del sano del 50-120 %); e cioè, che è in rapporto non tanto con l'altezza dell'ipertermia, quanto con la gravità dell'infezione; e l'aumento di essa si è costatato anche, come si esprime Rondoni, *nello stadio prodromico della febbre.*

E non parlo delle grandi differenze che in questa eliminazione di scorie ci sono, *coeteris paribus,* tra un processo febbrile e l'altro, anzi tra un febbricitante e l'altro. E tutte queste ricerche, contrariamente al presupposto di quelle teorie, e consentaneamente a quello della teoria chimica (*biologica*), dimostrano che il ricambio organico negli stati febbrili si compie, per la *qualità* (più che per la quantità) in maniera ben diversa che della norma. Come esempio di tali differenze, valga quello che riguarda la stessa eliminazione dell'N, che riferisco con le parole del Rondoni: « Nella febbre si hanno anche modifica-

« zioni qualitative del ricambio proteico: si riduce la quentità « di NH_3 utilizzata per la ureogenesi, e quindi proporzional- « mente alla eliminazione totale di N, scema la eliminazione « urinaria di urea, aumenta quella di ammoniaca, il che è an- « che in rapporto con l'acidosi. Si può dire che nella febbre « sempre aumenti l'N totale urinario; ma l'urea non ne rap- « presenta più oltre l'80 %, come di norma, ecc..... (*Biochimica* « pag. 844) ».

Per riguardo poi al Q. R. $\frac{CO_2}{O_2}$, per quanto poco in generale si modifichi negli stati febbrili, è da osservare che non sempre in essi la quantità dell'CO_2 eliminato corrisponde a quella dell'O_2 assorbito; e quindi tale quoziente non sempre sta ad indicare, come nella norma (e la dimostrazione ci è stata data specialmente dai recenti studi sul *metabolismo basale*) la misura delle combustioni organiche. Per altro lo sviluppo dell'CO_2 nell'economia animale, se è dovuto in principal modo, al processo di ossidazione, è dovuto pure, anche nello stato normale, a processi ben diversi, identici o quasi a quelli, a cui, com'è noto da un pezzo, esso è dovuto nelle comuni colture dei microrganismi. Ciò fu particolarmente dimostrato dallo stesso Berthelot per gli stati fisiologici, ed *a fortiori* è da ammettere per quelli febbrili: « La conoscenza del quoziente re- « spiratorio $\frac{CO_2}{O_2}$, così egli conclude la sua dimostrazione, nul- « la ci apprende di certo nè sul calore animale, nè sulla na- « tura delle reazioni che ne sono l'origine ..... « ..... Infatti questo calore e questo coefficiente possono es- « sere il risultato d'una moltitudine di reazioni, indipendenti le « une dalle altre, e suscettibili di manifestarsi in regioni tutto « affatto distinte dell'economia. In particolare, uno stesso rap- « porto tra l'acido carbonico e l'ossigeno fissato può identica- « mente corrispondere a quantità di calore molto ineguali, che « si sviluppa in uno stesso organo. E reciprocamente, una stessa « quantità di calore sviluppatosi può corrispondere a rapporti « tutt'affatto differenti tra i due gaz ». (Così per es. un grammo di O può essere utilizzato per la combustione totale di gr. 0,94 di zucchero e dà luogo allo sviluppo di calorie 0,64, oppure

per la combustione pure totale di gr. 0,34 di grasso ed in questo caso dà luogo allo sviluppo d'una maggiore quantità di calore, e cioè a 3,06 calorie, ecc.).

Ora se questo si ammette per gli stati fisiologici, nei quali gli scambi gassosi (l'assorbimento di O_2. e l'emissione di CO_2.) sono regolati soltanto dal metabolismo della cellula animale (muscolare, glandolare, ecc.), a più forte ragione si deve ammettere per gli stati infettivi, nei quali, come abbiamo visto, gli scambi sono in rapporto anche coll'attività metabolica della cellula batterica. E valga per tutti l'esempio della infezione carbonchiosa: Com'è noto il bacillo del carbonchio si moltiplica nel sangue, ed è capace di sottrarre direttamente ai globuli rossi l'Ossigeno destinato ai tessuti; e quindi la diminuzione della eliminazione di CO_2, trovata in questa infezione da Regnard, Arloing, Trambusti, da Giuffrè e Ugdulena, deve attribuirsi alla diminuzione dei processi ossidativi, che normalmente si compiono nella profondità dei tessuti. (Negli animali da esperimento è stato pure trovato dal Trambusti, da Giuffrè e Ugdulena, e più specialmente dal Colle, aumento dell'CO_2, da attribuirsi ad un grado diverso dell'infezione od a variazioni individuali, in rapporto specialmente al consumo del glicogene epatico e muscolare, che pure si osserva in questa infezione).

Pertanto è precisamente nella teoria chimica, che il risultato di tutte le osservazioni fatte finora sulle modificazioni del ricambio negli stati febbrili trova la sua naturale e completa spiegazione Infatti, giusta l'esposizione fatta, la formazione delle dette scorie è in rapporto da una parte non solo con l'attività metabolica di quelle cellule organiche, che continuano a funzionare suppergiù come nella norma, ma anche delle altre che sono più o meno alterate per il fatto della infezione, ed anche, si aggiunga, con quella enzimatica dei fagociti; e dall'altra parte lo è con l'attività enzimatica e metabolica delle cellule batteriche. Ed oggi nessuno mette in dubbio che nell'organismo dei febbricitanti per l'azione dei *fattori tossici*, come si dice, o dei veleni febbrigeni in genere, avvengano anormali scissioni ed alterazioni nel metabolismo degli idrati di carbonio, dei grassi ed ancora più dei proteici; laonde « pronto è nella febbre, così

si esprime il Rondoni, il consumo dei carboidrati, per cui rapidamente si spogliano i depositi di glicogene, ed anzi la combustione delle riserve di carboidrati del fegato e dei muscoli è una delle cause principali dell'aumento iniziale della termogenesi ». Poi esauriti i depositi di glicogene avviene largo consumo dei grassi e più quello delle proteine, il quale per altro può aversi già nello *stadio prodromico della febbre* (Rondoni, *l. c.*).

§ 5. — Le alterazioni del ricambio organico negli stati infettivi febbrili ci spiega pure, in maniera plausibile, il perchè del progressivo dimagramento e vera *consunzione febbrile,* che ritroviamo in molti di essi. Essa infatti è come l'indice ed il risultato ultimo di tutte quelle alterazioni, e più propriamente è dovuta al fatto, che i microrganismi patogeni, d'ordinario più forti delle cellule animali nella lotta per l'esistenza, si appropriano non solo dell'O_2 e delle sostanze nutritive (idrocarbonate, albuminoidi e grasse) destinate a quelle, quali provengono direttamente dalla alimentazione (per cui viene meno la loro attività assimilatrice o anabolica), ma anche delle sostanze che trovano accumulate nel protoplasma stesso delle cellule. Queste quindi vengono a trovarsi in uno stato di vera e propria *inanizione,* indipendentemente dalla insufficienza della dieta, a cui sono per solito assoggettati questi infermi ed i febbricitanti in genere, ed a cui quindi, ed al maggior consumo per l'aumento delle combustioni, si attribuisce in generale il fatto della *consunzione* febbrile. Però, secondo quello che abbiamo detto, questa si ha non tanto, perchè il febbicitante vive, come pure si dice, a *spese del proprio corpo,* quanto perchè a spese di esso vivono pure i *batteri patogeni;* e tale fatto si riscontra più particolarmente nelle infezioni di lunga durata, nelle quali gl'infermi spesso adottano la stessa dieta ordinaria, che nello stato normale.

§ 6. — Risulta così sempre più e meglio provato: 1°) che i fattori della regolazione del calore e quindi della temperatura non sono due, come vuole la teoria nervosa, la *produzione ed il disperdimento* o *eliminazione,* ma invece, come vuole quella chimica (*biologica*), che essi sono tre: l'*esotermia* (in rapporto colle reazioni esotermiche proprie della fase catabolica), la *endotermia* (in rapporto con quelle endotermiche proprie della

fase anabolica); e la *lisotermia* (in rapporto coi processi fisici ecbolici della escrezione o eliminazione del calore: irradiazione, evaporazione cutanea e polmonale, ecc.). 2°) Che la regolazione della temperatura, quanto all'influenza del sistema nervoso, si fa indipendentemente da quello speciale centro termoregolatore ammesso dalla Teoria nervosa.

E' su questi due punti che, per la loro importanza, conviene fermare ancora un poco la nostra attenzione:

§ 7. — L'importanza che l'*endotermia*. questo fattore che sinora è stato completamente *trascurato*, ha in certe condizioni fisiologiche, ci è dimostrata dallo studio della calorificazione nell'uovo di pollo durante lo sviluppo dell'embrione. Se consideriamo questo come un essere tutt'uno con l'involucro delle sostanze, che compongono l'albume ed il tuorlo dell'uovo, troviamo che sino alla sua maturità prevalgono in esso le reazioni proprie dell'anabolismo, cioè della sintesi organica, per cui sebbene per il consumo di quelle sostanze (che si compie con grande emissione di CO_2.) si sviluppa una grande quantità di calore (circa 200 calorie), le misure termometriche, praticate da Preyer, e da altri, e quelle calorimetriche, praticate da me, non rivelano alcun innalzamento di temperatura o estrinsecazione di calore. Egli è che, come dalla disintegrazione dell'albume e del tuorlo dell'uovo si vanno formando i tessuti e gli organi del nuovo essere vivente, quelle calorie servono, e cioè sono assorbite, o immagazzinate appunto pel lavorio di tale sintesi organica. E' questa una legge generale che vale per tutti i viventi. Così per alcuni mammiferi il numero di tali calorie, che si rendono latenti nella vita intrauterina per la formazione di un Kilogr. di sostanza vivente, fu calcolato da Rubner a 2318 per il cane, a 2028 per il cavallo etc. (Questi miei studi calorimetrici nell'uovo di pollo incubato furono comunicati al Congresso dei patologi del 1906 e a quelli di Medicina interna; poi furono semplicemente accennati in altre pubblicazioni, però recentemente sono stati più ampiamente riferiti nella Tesi del Prof. Carini, pure della mia Scuola, *Sui processi endotermici* 1922).

L'importanza poi dell'*endotermia* nel processo febbrile delle infezioni ci è dimostrata dal fatto, che come i batteri glicoli-

tici sono capaci di sottrarre alla cellula organica (l'abbiamo già detto) il glucosio e glicogene, similmente gli altri amilolitici e quelli proteolitici e lipolitici sono capaci di sottrarre alla stessa cellula il materiale occorrente alla sua reintegrazione anabolica: e così questa viene a difettare, e con essa il relativo effetto endotermico, per cui aumenta proporzionalmente la prevalenza, che ha sopra di essa quella catabolica, e il relativo effetto esotermico, e conseguentemente la temperatura del corpo. Quindi la diminuzione degli atti endotermici contribuisce non poco alla *ipertermia,* che è il fenomeno più caratteristico dei processi febbrili.

Quanto alla *ipotermia,* che non raramente in essi pure si osserva, il cui studio però sinora è stato molto trascurato, vero si è che essa d'ordinario (come per es. nel periodo preagonico ed agonico, e negli stati di collasso) è dovuta a diminuzione degli atti catabolici esotermici; però in alcuni è dovuta ad aumento di quelli anabolici endotermici in rapporto sia alle cellule animali sia a quelle batteriche. Ciò ne è particolarmente dimostrato dalla infezione carbonchiosa.

Questa, com'è noto, se in alcune delle cinque forme, con cui può manifestarsi (e precisamente nella *micosi intestinale, nella polmonale,* e nei più dei casi della *pustola maligna*) è accompagnata nei primi giorni da ipertermia, poi in esse e nelle altre due forme (*edema maligno e setticemia*) è caratterizzata da abbassamento della Temperatura più o meno notevole, e collasso. Ebbene, questa *ipotermia* coincide, secondo Martinotti, con la penetrazione dei bacilli nel sangue. (Il Gamaleja, viceversa, aveva già osservato che il massimo di temperatura si ha quando non ci sono bacilli nel sangue). Di più essa coincide pure, come di regola negli altri stati morbosi, con la diminuzione, di cui abbiamo già detto, dell'CO_2 (ossia con la diminuzione delle ossidazioni e del consumo del glicogene); ma certamente, come fu già acutamente rilevato dal Trambusti, non può mettersi in rapporto soltanto con essa, ossia con la diminuzione di questi o di altri atti catabolici esotermici. Ed infatti, essa, come fu poi dimostrato da Giuffrè e Ugdulena, deve mettersi in rapporto anche coi processi di riduzione e con gli altri endotermici,

che il bacillo del carbonchio determina nell'organismo animale, al pari che nelle comuni culture in brodo. Uno di essi è certamente la riduzione dell'Emoglobina (per cui vengono pure a diminuire le ossidazioni), ed un altro quello più complesso della formazione del *gruppo glicoside*, che è un componente del suo protoplasma (Giuffrè e Ugdulena).

§ 8. — Ed ora concludiamo, per quanto riguarda i disturbi del ricambio propri dei processi infettivi, febbrili o no. Abbiamo dimostrato, che è appunto ad essi (sia che si considerino nei singoli organi o nel generale dell'organismo, e sia per rapporto alle cellule animali o a quelle batteriche), che bisogna far capo per intendere la genesi dei fenomeni termici, dell'*ipertermia* e della *ipotermia*. Quindi non si comprende come un tempo si agitò e di nuovo ora si agita, specie dai neuropiretologi, la questione (e basti consultare uno qualunque dei trattati sulla febbre), se i disturbi del ricambio (e le alterazioni degli organi) fossero causa, o non fossero invece effetto della febbre, ossia della ipertermia. I sostenitori di quest'ultima tesi si fondavano e si fondano sullo studio delle alterazioni, che si verificano nell'organismo nel caso dell'adattamento a temperature eccessivamente elevate, ossia della termoregolazione nell'ambiente troppo caldo: alterazioni sino a un certo grado semplicemente metaboliche, e poi anche strutturali. Ora un tale studio, a intenderlo bene, non infirma affatto, anzi conferma le nostre vedute; poichè quelle alterazioni sono ben diverse, come abbiamo accennato, dalle altre che si osservano nei processi infettivi febbrili. (E basta riferirsene all'esempio del glicogene il cui consumo diminuisce nell'ambiente soprariscaldato, ed invece aumenta più o meno, come abbiamo detto, negli stati febbrili). E poi, caso mai, nelle iperpiressie, tale studio aggiunge un altro fattore, ossia altre incognite a questo formidabile problema, di ben precisare, nei loro termini, e nella loro genesi e natura, le alterazioni metaboliche (e strutturali) degli organi, che si osservano nei febbricitanti. Infatti esse in parte sarebbero dovute, come abbiamo visto, all'azione dei batteri, ed in parte a quella della ipertermia.

Lo stesso è a dire dei tentativi di applicazione della legge di Van't Hoff negli stati febbrili.

§ 9. — Occupiamoci ora di nuovo della natura dell'influenza, che il sistema nervoso esercita sulla regolazione chimica e su quella fisica del calore animale, e cioè su quei tre fattori di esso (e quindi della Temperatura): *eso-endo-e-lisotermia.* Essa, dopo tutto quello che abbiamo detto, certamente non può essere considerata in una maniera così semplicista, come lo è dai seguaci della teoria nervosa.

Ed invero occupandoci prima della regolazione chimica, risulta da quello che abbiamo dimostrato di sopra (al Cap.I, ai § § 2, 3,) che la calorificazione, considerata allo stato fisiologico non è una funzione a sè, indipendente; ma è subordinata alle altre, e precisamente a quella fondamentale della nutrizione (e si aggiunga pure della riproduzione, in essa per altro compresa) comune a tutti gli organi e tessuti, ed a quelle specifiche (della contrazione dei muscoli, della secrezione delle glandole, dell'attività nervosa).

Il calore che si sviluppa nel compimento di tali funzioni, ossia l'energia *termica,* di cui esso è l'espressione, rappresenta una particolare trasformazione (*degradazione*) di quella *chimica,* contenuta negli idrati di carbonio (e ne abbiamo dato la dimostrazione pel glicogene e glucosio), nelle albumine e nei grassi, che vengono scomposti appunto pel compimento di quelle funzioni. E cioè l'energia chimica contenuta in tali sostanze si trasforma prima di tutto in energia *meccanica* (contrazione del muscolo), o nelle altre energie *fisico-chimiche,* di cui in ultima analisi la secrezione glandolare e gli altri atti fisiologici, quello nutritivo compreso, sono la espressione; e poi secondariamente alle stesse, in energia *termica,* in calore. Questo nell'organismo animale non si trasforma in alcun'altra energia; ma, contrariamente a quanto si riteneva dai seguaci della teoria *termodinamica* (Marey, Engelmann ecc.), per i quali rappresentava l'energia iniziale, esso si dissipa, ossia si disperde. E quindi nell'ordine dinamico, per ripetere una frase del Dastre, di A. Mosso e di altri, rappresenta un *escreto,* come nell'ordine sostanziale lo

sono l'alcool, l'acido sarcolattico, l'CO_2 la creatinina, l' urea, e gli altri prodotti della combustione dei carboidrati (glucosio), delle albumine, dei grassi.

E così s'intende benissimo, anche a parte di quello che ne abbiamo detto di sopra (Cap. I. § § 3, 8, Cap. II. § § 2, 3, 4), la natura dell'azione che esercita il sistema nervoso su queste diverse fonti termogenetiche. Valga per esempio quella sulla muscolare. Se speciale funzione dell'apparecchio nerveo-muscolare fosse quella di trasformare, secondo la formula termodinamica, *l'energia chimica del potenziale glicogene* o glucosio in calore, allora sarebbe ben naturale, anzi necessario, che essa fosse alla dipendenza di speciali nervi termici, quali furono ammessi per es. dall'Heidenhain, o ad un dipresso; ma, siccome la funzione termica è accessoria a quella motoria, così si è necessariamente portati ad ammettere, che essa, come abbiamo già dimostrato, stia alla dipendenza degli stessi nervi e centri nervosi, che quella. E quindi tutto si spiega nel miglior modo per mezzo dei comuni nervi e centri motori, ed è perfettamente superfluo invocare l'intervento di alcun misterioso centro termico (eccitatare, moderatore o regolatore della termogenesi).

Questo nello stato sano, ed anche, con le dovute restrizioni (riferendoci alla termogenesi muscolare ed a quanto abbiamo dimostrato di sopra), nello stato *febbrile per infezione tetanica,* e negli altri stati che si accompagnano da *brivido* di freddo; però nella generalità di essi, in cui gl'infermi stanno a letto con i muscoli nell'inerzia o quasi, viene in gran parte a mancare questa precipua fonte del calore animale; e la produzione di esso continua bensì (per lo meno in molti casi) ad essere l'effetto della scomposizione del glucosio, ma questa si fa, come abbiamo dimostrato, non per la contrazione muscolare, come nel sano, ma per l'azione dei batteri provvisti di enzimi glicolitici, e quindi indipendentemente da qualsiasi influenza nervosa.

Alla stessa conclusione si arriva se ripetiamo lo stesso ragionamento per le altre fonti termo-genetiche; chè nessuna influenza può in alcun modo esercitare, ripetiamolo, il sistema nervoso su quella, che nelle infezioni febbrili è in rapporto

con la vita batterica, ossia con le reazioni enzimatiche e metaboliche proprie di essa. E nessuna può esercitarne, ripetiamolo ancora, anche nello stato normale, sulla termo-genesi propria degli elementi del sangue, che pure fornisce la settima parte e più di tutto il calore dell'economia animale.

Questo per la termo-regolazione chimica; e questo stesso o press'a poco dobbiamo ripetere per quella fisica. Come nello stato sano l'influenza nervosa sulla regolazione chimica è subordinata all'azione, che i comuni nervi e centri trofici, motori secretori, esercitano sull'attività metabolica dei diversi organi e tessuti; così questa sulla fisica è ugualmente subordinata alla azione dei comuni nervi e centri vaso-motori, secretori (pel sudore) e respiratori, dai quali sono regolati gli atti fisiologici della vascolarizzazione cutanea, secrezione sudorale, e frequenza respiratoria, e subordinatamente gli atti fisici ecbolici (del calore), e cioè l'irradiazione cutanea, l'evaporazione cutanea e polmonale. Anche questi nervi e centri nervosi (come quegli altri, trofici, motori, secretori) entrano in azione (allo stato sano) per una eccitazione portata direttamente sopra di essi (per es. dai veleni della fatica), e non per l'intermediario di alcun misterioso per quanto superfluo centro termo-regolatore. Così pure, a *fortiori*, negli stati febbrili, nei quali essi sono direttamente eccitati dai batteri e loro tossine.

Credo di avere così dimostrato, che la calorificazione animale è influenzata, quanto alla regolazione chimica (oltrechè dall'attività propria nervosa) dai comuni nervi trofici, motori, secretori, ecc., dai quali sono regolati tutte le funzioni, a cui è subordinata la produzione (*esotermia*) e l'assorbimento (*endotermia*) del calore; e quanto a quella fisica, dai comuni nervi vasomotori, secretori (pel sudore) e respiratori, dai quali sono regolati gli atti fisiologici, a cui è subordinata la escrezione del calore (*lisotermia*). Sono quindi per lo meno superflue le ipotesi della teoria nervosa, secondo le quali essa sarebbe alla dipendenza di speciali centri termici, termo-genetico e termo-regolatore.

§ 10. — A parte di tale considerazione, altre se ne possono fare, entrando direttamente nell'esame della Teoria nervosa,

per dimostrare quanto poco sia essa attendibile. E questa prima di tutto, pure di ordine generale, anzi preliminare, che ci troviamo innanzi, non una sola teoria nervosa, ma parecchie; chè sinora per comodità di esposizione, abbiamo parlato di teoria nervosa in genere, sebbene in particolare ci siamo riferiti a quella più generalizzata, dell'*innalzamento del livello della termo-regolazione*. Per altro, riguardo ad essa abbiamo pure rilevato, a proposito del brivido di febbre (Cap. III § 1), come intorno ai particolari ci sono molte discrepanze tra i suoi seguaci.

Ora aggiungo che mentre alcuni ammettono un solo centro nervoso termo-regolatore, altri ne ammettono due, uno per la regolazione chimica ed un altro per la fisica; e c'è chi ammette unico centro pel caldo e per il freddo e chi ne ammette due distinti, uno pel caldo ed un altro pel freddo, e chi ne ammette pure un terzo (neutro) soprastante a quei due. E quanto alla sede c'è chi trova l'uno e l'altro di questi centri nella regione ipotalamica, nel *tuber cinereum*, e chi nel corpo striato; e chi nell'uno e nell'altro, ammettendo il primo come principale e il sceondo come accessorio, ed anche chi un terzo ne ammette nel bulbo.

Nel generale però, come abbiamo detto, i più seguono quella prima opinione sostenuta già da Isenschmied e Krehl (1912), e poi da Leschke (1913) e più recentemente da Freund (1922), Grewing (1923), Tiffeneau (1924), anche perchè in tutta prossimità di quella regione (ipotalamo, *tuber cinereum*) stanno i numerosissimi centri della vita vegetativa « dominanti il regime idrico, la distribuzione del sangue, il consumo dello zucchero, forse anche quello delle proteine e dei grassi, il metabolismo salino » (Rondoni).

Entrando ora in qualche particolare, per quanto riguarda la termo-regolazione chimica, la regolazione del ricambio globale si fa dipendere appunto dal centro termo-regolatore principale situato nell'ipotalamo; e si ammette che esso agisca per mezzo del simpatico (ed in parte anche dal parasimpatico) sui processi termo-genetici che si svolgono, come abbiamo già detto, (Cap. II § 2, 4, 5, 6), nei diversi organi, e più specialmente nel

fegato e nei muscoli. Ora, a parte di quello che ne diremo tra poco (ai § § 12 e 13) basti riferirsene a quello che abbiamo detto di sopra a proposito dell'influenza del sistema nervoso e particolarmente dei nervi motori sulla termo-genesi muscolare, per dimostrare che mentre una tale influenza riesce facilmente comprensibile, quest'altra che si eserciterebbe, (l'ho pure accennato) per mezzo del simpatico, riesce molto vaga ed imprecisa.

Lo stesso press'a poco dovrei ripetere per il meccanismo con cui quel centro influirebbe sulla termo-regolazione fisica.

§ 11. — E quindi preferisco passare ad altro; però qui conviene prima toccare (dopo il breve cenno fatto al simpatico e parasimpatico), dei rapporti che si sono voluti trovare tra il centro nervoso della termoregolazione, e specialmente di quella chimica e il sistema endocrino. Infatti, secondo Adler, Mansfeld ed altri, quel centro regolerebbe la termogenesi non direttamente, ma indirettamente, provocando prima una maggiore secrezione di ormoni tiroidei, e poi per mezzo di questi l'aumento delle combustioni organiche. All'uopo si sono anche distinti gli ormoni tiroidei in *riscaldanti e raffreddanti*. Analoghe ipotesi si sono messe avanti per l'ipofisi e pel surrene. Quanto poi al simpatico ed al vago, da alcuni si dà per dimostrato che « il simpatico agisca come eccitante delle combustioni (*eccito-catabolico*) e parallelamente delle radiazioni refrigeranti, ed il vago come inibitore di esse (o *eccito-anabolico*); e che l'equilibrio risulta dal funzionamento regolare, automatico dei due sistemi » (Martinet, *Energetica clinica*).

Ora non è dubbio che il sistema endocrino regola l'attività del metabolismo organico, non è dubbio che regola anche quella del circolo e del respiro, e che per conseguenza deve più o meno influire sulla termogenesi e sulla termo-lisi, legate a tali funzioni; ma non è affatto provato, che è per il suo intermedio che si produce l'ipertermia (o che la febbre si abbia, come da alcuni si vuole, per eccitazione del centro simpatico del caldo) e tanto meno che è per il suo intermedio che, caso mai, influisce il sistema nervoso nel determinare la febbre. Anzi lo studio della termo-genesi muscolare ci dimostra, come abbiamo visto,

che esso è principalmente alla dipendenza dei nervi e centri motori.

Negli stati febbrili l' azione delle glandole endocrine si può invocare esclusivamente per spiegare molti fenomeni di essi, i disturbi vasomotori, quelli secretori, le variazioni della tensione arteriosa (al che uno dei primi contributi fu portato dal prof. Pitini della mia Scuola nel 1905), e simili. E le loro alterazioni (di cui ebbe ad occuparsi molti anni fa il dott. Pernice, pure della mia Scuola) sono principalmente dovute all'azione dei batteri e loro tossine.

§ 12. — Ora, lasciando pure da parte il sistema endocrino, tutta quella molteplicità di teorie nervose della febbre certamente non depone a favore di esse, o dell'una più che dell'altra. E' ben facile dimostrare che in esse tutte si tratta d'una serie di ipotesi, più o meno ingegnose, ed anche seducenti, le quali si prestano più o meno bene per spiegarci molti fatti riferibili alla calorificazione animale allo stato sano (adattamento al caldo e al freddo ecc.) ma, come abbiamo dimostrato, poco o punto a spiegarci quelli, che si osservano negli stati febbrili, e particolarmente nelle infezioni.

Questo vale anche per lo stesso concetto più divulgato, del centro termo-regolatore. Anche nel sano, nelle condizioni ordinarie, non occorre invocare il suo intervento per spiegarci le oscillazioni che la temperatura del sangue presenta nelle 24 ore, e cioè stando alle medie del Richet, attorno ai 37° (nell'uomo), ai 39° (nei mammiferi) e 42° (negli uccelli).

Tali oscillazioni nictimerali dipendono dallo stato di maggiore o minore attività o di riposo, dalla alimentazione o dal digiuno, dall'ambiente più o meno caldo o freddo, e così via; e sono correlative di quelle, che sincronicamente subisce da una parte il metabolismo organico, e dall'altra l'irradiazione e l'evaporazione cutanea e polmonale. E così nelle condizioni ordinarie l'isotermia si mantiene costante per un meccanismo del tutto automatico indipendentemente da alcun centro termo-regolatore.

In condizioni eccezionali poi (di eccesso di attività, alimentazione, digiuno, caldo, freddo) interviene il sistema nervoso,

ma, come abbiamo visto, indipendentemente da alcun centro esclusivamente termico (termo-genetico e termo-regolatore), per mezzo dei comuni centri motori, vasomotori, secretori, respiratori.

Nella febbre si ammette che l'eccitazione del centro della termo-regolazione chimica e della fisica sposti il livello della isotermia, producendo una termo-regolazione aggiustata ad un livello più alto, per es. da 37° a 39°. E tale spostamento e aggiustamento si ha per aumento della termo-genesi o per diminuzione della termo-dispersione (Rondoni). Così il livello dell'isotermia da 37° che è nell'uomo si innalzerebbe a quell'altra cifra di 39° (come nei mammiferi) o 42° (come negli uccelli). E' questo appunto che vorrebbe significare quel paragone che si è fatto tra il centro termo-regolatore e la vite che regola la fiamma di una lampada a petrolio o d'un termostato (v. P. I § 1).

Quindi la isotermia nel febbricitante si dovrebbe mantenere costante intorno ai 38°, ai 39° o ai 40°, con oscillazioni, che non superino quelle che presenta nel sano intorno ai 37°, e in quegli animali a sangue più caldo intorno ai 39°- 42°. Ora in effetto tale isotermia può osservarsi solo in alcune febbri continue, o subcontinue, non nelle remittenti, e specialmente in quelle irregolari, non nelle intermittenti, nelle ondulanti, ricorrenti ecc. In esse bisognerebbe ammettere che la termo-regolazione cambia di livello da un giorno all'altro, anzi da un momento all' altro, molto diversamente che nel sano; e già abbiamo detto, che se le variazioni nictimerali della Temperatura nel sano sono dovute alle normali variazioni del metabolismo, nel febbricitante lo sono a variazioni ben diverse pure del metabolismo, dipendenti dalle azioni batteriche, e indipendenti assolutamente dal sistema nervoso.

§ 13. — Ma, si può a questo punto obbiettare, a sostegno di quella ipotesi, anzi teoria o dottrina del centro termo-regolatore, ci sono tanti fatti sperimentali, dei quali conviene pure tenere il massimo conto. Esaminiamoli pure tali fatti.

Prima di tutto:

La puntura del corpo striato e dell'ipotalamo produce ipertermia, perchè, si afferma, eccita il centro termo-regolatore, e

questo alla sua volta determina un maggior consumo di carboidrati e proteici, e per conseguenza iperproduzione di calore.

Ora è da notare in proposito, che Aronsohn e Blumenthal (1908), trovarono nelle masse muscolari (in seguito alla puntura termica) un aumento del potere proteolitico di circa il triplo; e che il medesimo potere trovò il nostro V. Greco nella polpa cerebrale in corrispondenza della puntura (v. la sua tesi: *Ricambio organico nelle ipertermie* ecc. 1910). Quindi si può benissimo ammettere con lo stesso, che a causa della puntura e per effetto della disgregazione della sostanza cerebrale e delle piccole emorragie, si produca del fermento proteolitico, che determini quel maggior consumo di proteici. E poi, riferendoci alle infezioni, se è provato (come diremo tra poco al cap. IV, § § 2,3), che i batteri sono capaci di produrre un tale maggiore consumo di proteici e di carboidrati (e aggiungiamo di grassi) negli organi dei cadaveri e nei terreni delle comuni colture, perchè non ammettere con lo Charrin e col Murri (come abbiamo rammentato di sopra al Cap. I, § 7) che la provocano pure nel vivente, e producono quindi la ipertermia, indipendentemente da alcun centro nervoso?

Non mi occupo degli esperimenti di Schönborn, di Freund, Strassmann e Grafe (che per altro sono la riproduzione di tanti altri, la cui critica fu fatta principalmente dal Murri), perchè andrei troppo per le lunghe. Con tali esperimenti si vuole dimostrare, mediante tagli a diversa altezza del midollo spinale, che si può abolire separatamente la termo-regolazione chimica o invece quella fisica, e cioè che dai rispettivi centri provengano vie efferenti diverse per l'una o per l'altra. I risultati dovuti a fattori molto complessi, certamente non possono essere interpretati in una maniera così semplicista.

E qui mi fermo, se no andrei troppo per le lunghe.

Dopo tutto, malgrado tutti questi studi e ricerche, la conclusione è quella stessa, a cui nel 1889 perveniva il Luciani, e perviene oggi il Pugliese. Quegli così si esprimeva allora nella sua classica *Fisiologia del digiuno*: « La regolarizzazione della termogenesi, ... dello scambio materiale e dinamico, è una funzione fondamentale del sistema nervoso, considerato

nel suo insieme e nella sua unità, e *non d'una parte o dell'altra* di questo sistema ». Ed il Pugliese nel suo recentissimo ottimo manuale di Fisiologia (Hoepli 1925), dopo avere affermato, essere evidente, che la regolazione della temperatura del corpo è funzione del sistema nervoso, così testualmente continua: « Entrano in azione nervi motori, vasomotori e secretori. Ma tutte le esperienze fatte per localizzare i centri termici (puntura dei corpi striati, dei talami ottici, taglio del midollo spinale. . . . . .) non hanno condotto ad alcun risultato decisivo. Con ogni verosimiglianza è tutto il sistema nervoso che, quale moderatore delle attività motorie, vasomotorie secretorie, (ed anche, si aggiunga, *trofiche*, per come abbiamo esposto), regola la produzione e la dispersione del calore, e conseguentemente la temperatura del corpo ».

Intanto, purtroppo, non è al verosimile che si attengono, come abbiamo visto, i dottrinari della Febbre.

CAP. IV. — *Considerazioni d'ordine generale, biologico — : Temperature post-mortali (in animali e piante) ; Fenomeni termici nelle culture dei microrganismi.*
Conclusione.

§ 1. — I fatti e le leggi che abbiamo trovato nello studio della calorificazione dell'uomo e degli animali *superiori* allo stato sano e patologico (*febbrile*), li troviamo altresì studiandola in tutta la serie dei viventi, e cioè non solo negli altri animali, negli *inferiori*, ma anche , come è stato ampiamente dimostrato, nei *vegetali*, ed anche (come abbiamo pure accennato e dimostreremo al prossimo § 3) nei *microrganismi*. In tutti essa è subordinata prima al modo come si compie il ricambio della materia, tanto nella fase anabolica quanto in quella catabolica, e poi al modo come funzionano i mezzi di dispersione del calore.

Troppo per le lunghe andremmo, se volessimo anche per poco addentrarci in questo studio. Dobbiamo quindi sorvolare ai fatti messi in luce dal dott. Colio, di questa Scuola, nella sua tesi di laurea (che però è ancora dopo due anni inedita) sul modo come funziona nei vegetali e negli animali inferiori la

produzione, l'assorbimento e la eliminazione del calore. E quanto agli altri mi limito solo ad accennare a quelli principali, che ci ha rivelato lo studio delle *temperature post-mortali* (negli animali e nelle piante), e quello dei *fenomeni termici* nelle comuni colture dei microrganismi.

§ 2. — Quanto ai primi, essi sono i seguenti:

1°) Nei cadaveri dell'uomo e degli animali (ed anche delle piante) si compiono nei diversi organi e tessuti, sino a più giorni dopo della morte, un complesso di azioni e reazioni chimiche ad effetto finale termico positivo, tali cioè da dar luogo ad uno sviluppo maggiore o minore di calore (donde quella che il Murri ha detto così espressivamente *febbre del cadavere*). Tale calore negli organi sotterrati degli animali (giusta le osservazioni di Schöttelius e di Karlinski) si manifesta con temperature più o meno elevate, anche di 10 e più gradi, al di sopra di quella dell'ambiente esterno; e negli organi malati (per es. in un polmone tubercolotico) anche di 12° più che nel sano.

2°) Tale sviluppo di calore, che si può osservare *molti giorni dopo la morte* dell'animale da esperimento (o dell'uomo), evidentemente non può mettersi in alcun rapporto con le reazioni chimiche, che han luogo nel vivente, proprie dell'attività vitale (metabolica) della cellula organica, che è ben morta. Ma deve mettersi in rapporto con le analoghe reazioni, che sono proprie dell'attività vitale (enzimatica e metabolica) della cellula batterica (e cioè dei batteri della putrefazione cadaverica in eventuale commensalismo o simbiosi con quelli patogeni preesistenti nel vivente): cellula batterica che vive a spese di quella, per un tempo più o meno lungo.

E' evidente pertanto (e non occorre alcuna particolare dimostrazione, sebbene *diversamente si espressero* un tempo Richet, Ughetti ed altri), che la temperatura, che si osserva negli organi morti, non dipende in alcun modo, nè può essere minimamente influenzata dal sistema nervoso, il quale è morto molto prima di essi, e cioè, più o meno subito dopo dell'arresto della circolazione.

Ed a proposito di questa, giova notare, che mentre nel vivente è esatto parlare, come abbiamo già detto, d'una tempera-

tura generale di tutto l'organismo (in rapporto appunto con essa), tale espressione è impropria, quando si applica, come da molti si fà, al cadavere, nel quale non esiste più alcuna circolazione, e si hanno solo *temperature locali.*

(Per i particolari su questo argomento vedi il mio *studio biologico sulle temperature post-mortali,* comunicato al Congresso di Medicina interna tenutosi a Milano nell'ottobre 1924 e pubblicato in un largo *autosunto* nello *Sperimentale,* Anno LXXIX, N. 1, 1925).

§ 3. — Lo stesso sviluppo di calore, che negli organi e tessuti (di animali e piante) e per identico meccanismo, si osserva pure nelle comuni colture dei microrganismi. Ciò era conosciuto da molto tempo per quelle dei *blasto-e-saccaromiceti,* vale a dire per le comuni fermentazioni; ma per quelle degli *schizomiceti* (batteri patogeni) prima che da altri, fu dimostrato con determinazioni calorimetriche, da me e dal mio assistente Simoncini nel 1899, e poi confermato da altri della mia Scuola (Simoncini e Pennacchio, Riolo, La Via, Ugdulena), ed anche da Tangl (1903), da Rubner (1904), e, oltre al Weyll (1904), da Meyerhoff (1911-13), e Körösy (1913).

Evidentemente, in tutte queste condizioni, in cui per l'azione dei microrganismi delle comuni fermentazioni (alcoolica, putrida, ecc.) e per quella dei patogeni si sviluppa calore, questo è dovuto ad identici o analoghi processi esotermici, proprî degli atti enzimatici e metabolici degli stessi microrganismi, degli uni e degli altri. Più particolarmente poi, per riguardo agli schizomiceti, c'è, si può dire, una perfetta identità o quasi tra le reazioni, che si svolgono negli organi e tessuti morti (prima che intervengano i microrganismi della putrefazione), e quelle che si svolgono nelle comuni colture, preparate coi materiali, proteici, idrocarbonati, grassi, provenienti da quegli stessi organi e tessuti. Identico è nei due casi, negli organi e nelle colture, il substrato nutritivo, identico è l'agente batterico: identici quindi sono i processi che si svolgono nei materiali di quello e nel protoplasma di questo; ed identica la quantità di calore, che per essi si sviluppa.

Però quelle nostre ricerche calorimetriche misero pure in

luce un fatto, che in principio invero ci sorprese, e cioè che mentre in alcune colture si verifica *sviluppo* di calore, in altre invece si verifica *assorbimento*, ed in altre prima assorbimento e poi sviluppo. Questa nostra osservazione in vero non fu confermata da altri; ed il Rubner, senza per altro occuparsene più che tanto, sebbene essa fosse conforme ad altre fatte nei vari campi della Biologia (nelle foglie verdi, nel primo sviluppo di ogni essere vivente, ecc.), fece in proposito delle riserve. Però essa fu ripetute volte verificata nella mia Scuola.

Per queste ricerche ci credemmo autorizzati a distinguere, da questo punto di vista, i batteri, gli schizomiceti da noi studiati, in *termogeni* (da non confondersi, come da alcuni si è fatto, coi *termofili* di Zuntz e Rabinowitch), in *algogeni* e in *algotermogeni*.

Dopo ciò non è temerario ammettere, che gli schizomiceti coi loro atti enzimatici e metabolici producano nel substrato organico vivente quelle medesime reazioni, che in quello degli organi morti e delle comuni colture: reazioni, della cui molteplicità e varietà basti, per averne un'idea, l'accenno soprarifferito fattone da Charrin (v. P. II, Cap. I, § 7). E siccome tra tali reazioni alcune, come abbiamo pure detto, sono esotermiche ed altre endotermiche, così bisogna ammettere, che se queste ultime prevalgono in alcune colture, prevalgono eventualmente anche nel vivente, dando così luogo a quell'assorbimento di calore, sul quale abbiamo ripetutamente richiamato l' attenzione (ed in particolare al Cap. III, § 7).

***

CONCLUSIONE.

Ho completato così l'esposizione dei capisaldi delle due teorie, che sono state messe avanti per spiegare la Genesi della Febbre, la Teoria *nervosa* e quella *chimica* (biologica).

Come abbiamo visto, la prima si fonda sopra una ipotesi, non accetata nè da vecchi e grandi Fisiologi (come il Luciani ed A. Mosso), nè dai più recenti come ne testimonia il Pugliese; e cioè quella dell'esistenza di speciali centri nervosi termici e

particolamente d'un centro termoregolatore (v. di sopra *passim* e più specialmente alla P. II, Cap. III § § 9 - 13).

La seconda si fonda sopra un fatto indiscutibile, oggi ammesso da tutti, e cioè, che la produzione del calore è esclusivamente (o quasi) effetto del complesso delle azioni e reazioni chimiche, che si compiono nell'organismo vivente, proprie del metabolismo della materia, in rapporto col processo fondamentale della nutrizione (e riproduzione) e con quelli delle diverse funzioni specifiche. Metabolismo che si riscontra in tutta la serie dei viventi, dai microrganismi e dai protofiti e protozoi ai metafiti, metazoi e all'uomo, e rappresenta il fatto essenziale della vita stessa (v. P. I § 2; P. II Cap. I § § 2, 4, 5; Cap.III § 3; Cap. IV § § 1, 2, 3).

Alcune di tali azioni e reazioni sono esotermiche (ossidazioni, idratazioni, ecc.), altre endotermiche (riduzioni, disidratazioni), quelle più proprie della fase catabolica, queste della anabolica (*ibidem*); e quindi il calore che si sviluppa nell'organismo animale è dovuto al prevalere di quelle (e cioè della *esotermia*), su queste (*endotermia;* e di questa nella P. II Cap. III § 7, ci siamo più particolarmente occupato, perchè sinora non era stata presa da alcuno in considerazione). Però, oltrechè da tali due fattori, la temperatura propria dei diversi organi e per conseguenza quella generale dell'organismo, dipende pure da un terzo fattore (*liso-termia*), e cioè dalla quantità di calore, che si disperde per irradiazione, per evaporazione ed in genere per i diversi atti fisici ecbolici (v. P. I. § 3, P. II, Cap. I § 6, Cap. II, Cap. III, § 5, ecc).

Sono questi i processi e le leggi fondamentali, che lo studio della calorificazione ci dimostra in tutti i viventi e nelle più diverse condizioni, in cui si svolge la vita, tanto in quelle normali che nelle anormali e patologiche, ed anche, essendo comprese in queste le infezioni (nelle quali i microrganismi vivono a spese degli animali, dell'uomo) dopo la morte di questi (P. II, Cap. I § 6, ecc., Cap. IV § 2).

Sono appunto questi processi e queste leggi che stanno a fondamento della Teoria chimica della Febbre, che quindi a buon diritto abbiamo detto *biologica;* e sono essi che ci danno

la spiegazione completa della genesi della febbre, e dei particolari ad essa relativi, compreso anche quello della influenza esercitata dal sistema nervoso, indipendentemente da quei pretesi centri termici (P. I § 2; P. II. Cap. I §§ 3, 8; Cap. II, Cap. III § 9 - 13).

Quanto a tali particolari, abbiamo dimostrato che la teoria nervosa non ci dà alcuna spiegazione della temperatura propria dei diversi organi (v. P. II, Cap. I) e molto meno di quella *propria del sangue* (ivi § 5), e di quella in rapporto colle azioni provocate nel mezzo organico dai batteri (P. II, Cap. I, § 8), nè delle alterazioni *qualitative* del ricambio che si osservano nei febbricitanti (P. II, Cap. II §3) ecc.; e di altri fatti, come per es. della stessa ipertermia (P. I, § 1), e del brivido febbrile (P. III, Cap. III § 1), ci dà delle spiegazioni, per le quali ben si può ripetere, che spiegano *ignotum per ignotum.*

Invece la Teoria biologica ci dà la spiegazione completa ed esatta di tali fatti e degli altri e di tutti in genere gli attributi e modalità del processo febbrile (infettivo): del modo come si innalza o si abbassa la temperatura del corpo, e cioè non solo della *ipertermia,* ma anche della *ipotermia,* che non raramente si osserva nelle infezioni; e poi delle alterazioni del ricambio, del brivido febbrile, del sudore, dei disturbi del circolo, del respiro, delle diverse secrezioni, dell'influenza stessa del sistema nervoso, ecc., ecc. (*passim*).

Intanto, mentre la teoria nervosa è generalmente nota e seguita, e tenuta anzi per vera, tanto che, come ci fa sapere *espressamente* il Drouet (v. P. I. § 1), sopra di essa ormai si *è raggiunto l'accordo tra Francesi e Tedeschi;* quella chimica, e particolarmente questa *biologica,* sebbene sia stata comunicata a Congressi e ad Accademie, e largamente accennata nella terza edizione del Trattato di *Patologia generale* del Lustig, ed in gran parte riferita in quello di *Terapia* del Battistini, ecc., è restata per il maggior numero poco meno che ignorata. Ora condoniamo pure al Drouet ed agli altri (anche Italiani) il torto di non conoscere gli studi compiuti in Italia, e cioè, a parte dei nostri, quelli del Murri, e gli altri più recenti (per citare i principali,, del Galeotti, del Centanni, del Cavazzani). Però, dopo l'esame cri-

tico, che abbiamo fatto delle due teorie, e particolarmente dei punti fondamentali di esse, sia lecito a noi di crederci perfettamente autorizzati a concludere, che in confronto di quella nervosa è ben più accettabile questa chimica, che abbiamo detto *biologica*.

Giudichi ora chi ha avuto la pazienza di seguirci in questa rapida, forse troppo rapida, esposizione, giudichino i competenti, che ne abbiano il tempo e la voglia, se ci siamo ingannati o apposti al vero.